Paris 1972

FACULTE DE MEDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1972 THESE N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur CONTARD Bernard Jacob

Né le 12 mai 1945

A Höchst im Odenwald Allemagne

Présentée et soutenue publiquement le

LA THYROCALCITONINE

Sa place dans les troubles du métabolisme calcique chez les thyro-parathyroïdectomisés

A propos d'un cas privilégié

PRESIDENT : Monsieur le Professeur A. DOMART

FACULTE DE MEDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1972 THESE N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur CONTARD Bernard Jacob

Né le 12 mai 1945

A Höchst im Odenwald Allemagne

Présentée et soutenue publiquement le

LA THYROCALCITONINE

Sa place dans les troubles du métabolisme calcique chez les thyro-parathyroïdectomisés

A propos d'un cas privilégié

PRESIDENT : Monsieur le Professeur A. DOMART

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur A. DOMART
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service à l'Hôpital CLAUDE BERNARD

qui nous a fait le grand honneur de présider cette thèse,

qu'il veuille bien accepter en remerciement ce témoignage de notre reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550019_0020

A Monsieur le Professeur Agrégé R. TOURNEUR

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service à l'Hôpital BICHAT

- pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son service lors de nos fonctions hospitalières
- pour l'enseignement qu'il nous a dispensé
- pour nous avoir inspiré ce sujet de thèse

en témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre très respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Ph. THIBAULT

Médecin des Hôpitaux

avec l'expression de toute notre estime.

A Mademoiselle le Docteur P. BOUDON

Chef de Clinique Assistant à la Faculté

qui nous a conseillés dans ce travail,

nous la prions d'agréer avec nos sincères remerciements l'hommage de nos profonds respects.

A ma femme,

A mes parents,

A tous les miens,

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance.

P L A N

=-=-=-=

I - INTRODUCTION

II - METABOLISME DU CALCIUM, REGULATIONS HORMONALES DE LA CALCEMIE ET EXPLORATION DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE (Rappel)

1) Importance de l'ion calcium dans l'organisme et constance de la calcémie.

2) Les régulations hormonales de la calcémie par un système essentiellement binaire. Influence d'autres facteurs sur la calcémie.

   a) La parathormone :
   Caractéristiques de l'hormone. Dosages biologique et radio-immunologique. Effets physiologiques. Modes d'action.

   b) La calcitonine :
   Histoire de sa découverte et origine cellulaire. Caractéristiques de l'hormone. Dosages biologique et radio-immunologique. Effets physiologiques. Modes d'action.

   c) La thyroxine

   d) La vitamine D3

3) Les voies métaboliques du calcium et intensité des échanges au niveau des récepteurs :

   a) Résorption et accrétion osseuse.

   b) Absorption. Secrétion. Excrétion du calcium alimentaire.

   c) Filtration. Réabsorption. Excrétion rénale.

4) Tableau récapitulatif des principales actions hormonales sur le métabolisme phosphocalcique.

.../...

5) Méthodes d'exploration statique du métabolisme phosphocalcique avec les valeurs normales

a) Dosages sanguins du calcium et du phosphore.

b) Dosages urinaires du calcium et du phosphore.

6) Exploration clinique de la secrétion de l'hormone hypocalcémiante par l'épreuve d'hypercalcémie provoquée.

III - LE SYNDROME "HYPERCALCEMIE"

- Expression clinique

- Principales causes (sous forme de tableau)

- Principaux moyens thérapeutiques (sous forme de tableau)

IV - HYPERCALCEMIE ET THYROIDECTOMIE

1) Présentation du cas clinique

2) Tableaux biologiques et thérapeutiques

3) Commentaires du cas clinique

a) Indication de la thyroïdectomie

b) Thyroïdectomie et hypoparathyroïdie Fréquence de l'association

c) Thyroïdectomie et insuffisance en calcitonine

d) Syndromes d'hypo et d'hypersecrétion en calcitonine

e) Applications thérapeutiques de la calcitonine

f) Modalités pratiques de la surveillance du traitement vitamino-calcique

V - CONCLUSIONS

VI - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

I N T R O D U C T I O N

=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=

En 1964, H. P. Klotz et Coll publiaient les trois premières observations d'hypercalcémie provoquée par le dihydrotachysterol chez des sujets en tétanie chronique parathyréoprive ; à cette époque, ils soupçonnaient sans pouvoir l'affirmer, un éventuel déficit en thyrocalcitonine responsable de la genèse d'un tel syndrome.

En 1972, l'importance de ces premières publications ne saurait nous échapper puisqu'elles constituent le premier exemple de dysrégulation en pathologie humaine, d'une hormone découverte trois ans plus tôt en laboratoire, à partir d'expériences sur l'animal. La découverte de cette hormone, qui allait susciter une somme considérable de travaux, nous amenait en physiologie à une meilleure compréhension de certains points de l'homéostase calcique, désormais binaire, et nous permettait en pathologie endocrinienne d'ouvrir un chapitre nouveau en même temps que son introduction en thérapeutique nous obligeait à reconnaître en elle un principe très actif dans le traitement de certaines maladies osseuses.

Nous rapportons dans ce travail un nouvel exemple d'hypercalcémie induite par la thérapeutique substitutive d'un hypoparathyroïdisme franc post-thyroïdectomie. Nous essayons après un bref rappel de physiologie et de pathologie de commenter, à la lumière des connaissances nouvellement acquises, cette cause peu commune d'hypercalcémie.

METABOLISME DU CALCIUM, REGULATIONS HORMONALES DE LA CALCEMIE ET EXPLORATION DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Les régulations hormonales de la calcémie :

METABOLISME DU CALCIUM ET REGULATIONS HORMONALES

Le calcium est l'électrolyte le plus abondant de tout l'organisme puisqu'il représente chez l'adulte environ 1,7 % du poids du corps.

La répartition est la suivante :

- 99 % sont contenus dans le tissu osseux (soit environ 1 kg).
- 1 % seulement se retrouvent dans les autres tissus mous et le secteur extra-cellulaire.
- L'espace sanguin du calcium représente une petite fraction, puisqu'on l'estime à 500 mg.

L'os est donc, comme nous aurons l'occasion de le voir, à la fois le grand réservoir et le grand déversoir du calcium.

Le taux sanguin du calcium est une des constantes biochimiques les plus marquées. On admet que pour un chiffre de 100 mg/l chez l'adulte normal, la variation en plus ou en moins n'excède pas 5 mg/l à l'état normal.

Cette constance nécessaire est d'ailleurs très compréhensible car l'ion calcium joue un rôle essentiel dans la physiologie de l'organisme, en particulier dans les phénomènes d'excitation neuro-musculaire, dans l'édification de l'os, dans la participation aux phénomènes enzymatiques du myocarde, du système nerveux, du tube digestif, de la coagulation sanguine.

Dès que le taux plasmatique du calcium baisse, des manifestations d'hyperexcitabilité neuro-musculaire apparaissent.

Au contraire, dès que l'hypercalcémie s'installe il convient de lutter rapidement, par les moyens thérapeutiques qui sont à notre disposition, si l'on veut éviter la constitution de lésions viscérales irréversibles. Mais nous aurons l'occasion de revenir un peu plus loin sur le syndrome d'hypercalcémie et sur ses principales causes.

Examinons plutôt pour l'instant les mouvements d'apport, d'élimination, de fixation et de secrétion de l'ion calcium dans l'organisme, autrement dit le métabolisme du calcium et sa régulation par un système hormonal essentiellement binaire, qui permet un ajustement permanent, dont la constance de la calcémie en est la résultante.

Le système de contrôle de la calcémie fait intervenir trois récepteurs : l'os, le tube digestif et le rein ; deux hormones : dont l'une, la parathormone est connue depuis longtemps et l'autre, la calcitonine n'a été découverte que récemment. Nous rappelerons également le rôle que jouent d'autres facteurs hormonaux dans l'équilibre de la calcémie.

a) LA PARATHORMONE

Connues depuis la seconde moitié du XIXè siècle seulement, les parathyroïdes sont ces quatre petites glandes endocrines groupées derrière les pôles inférieurs des lobes latéraux du corps thyroïde. Leur vascularisation est assurée par une branche terminale de l'artère thyroïdienne inférieure. Bien qu'on ait décrit des localisations médiastinales, thymiques, et même intra-thyroïdiennes, ces ectopies ne sont pas très fréquentes.

L'histologie des parathyroïdes permet de distinguer deux types cellulaires :

- Les cellules principales, équipées d'un système secrétoire très développé, renferment en fonction des variations de la calcémie, de nombreux granules secrétoires.

- Les cellules oxyphiles, plus grandes que les précédentes, ne contiennent qu'exceptionnellement des granules secrétoires. Leur proportion augmente avec l'âge et elles représenteraient pour certains, une forme d'involution des cellules principales. En fait, leur rôle est mal défini. Elles sont insensibles aux variations de la calcémie.

C'est Collip, qui en 1925 obtient le premier un extrait stable de parathyroïdes de boeuf, augmentant la calcémie chez le chien normal et parathyroïdectomisé. Avec l'apparition de techniques plus modernes, l'hormone hautement purifiée a pu être isolée en 1959 par Rasmussen, Graig et Aurbach ; il s'agit d'un polypeptide formé de 84 acides aminés, dont le poids moléculaire est de 9. 000.

Une molécule, comportant les 34 acides aminés terminaux, a été synthétisée à partir de ce modèle. Elle possède à la fois l'activité hypercalcémiante et phosphaturiante de la parathormone. Ceci semble démontrer que l'action biologique de cette dernière est supportée par une courte séquence de la chaine.

Les dosages de l'hormone sont à la fois biologiques et radio-immunologiques. In vivo, le dosage biologique, selon la méthode de Collip, détermine l'unité d'hormone comme le 1/100è de la quantité de produit injecté permettant d'élever la calcémie d'un chien normal de 10 mg/l en 16 heures. D'autres méthodes existent.

Quant au dosage radio-immunologique, l'absence de quantité suffisante de parathormone humaine pour la production d'anticorps est cause de la lenteur des progrès dans le développement de cette technique. C'est donc l'hormone bovine qui est employée. La méthode du dosage repose sur une réaction d'inhibition compétitive de la liaison entre la parathormone bovine très purifiée marquée par l'iode 131, avec les anticorps spécifiques, obtenus par l'administration d'extraits bruts d'hormone bovine au porc guinéen, en présence d'hormone humaine. Mais les dosages radio-immunologiques sont rendus difficiles :

- par les faibles réactions croisées entre hormone bovine et humaine ;

- par le manque de préparation standart d'hormone purifiée ;

- par l'hétérogénéité immuno-chimique de la parathormone.

Néanmoins, certains résultats publiés permettent de penser que le plasma normal contiendrait 60 milliardièmes de gramme de parathormone par millilitre.

L'effet physiologique essentiel de la secrétion parathyroïdienne est le maintien de la calcémie. En effet le calcium ionisé règle à la fois la synthèse et la secrétion de parathormone comme le montrent les expériences suivantes :

- In vivo, la perfusion d'E. D. T. A. qui entraîne chez l'animal une hypocalcémie, s'accompagne d'une augmentation de la secrétion hormonale lorsque la calcémie devient inférieure à 90 mg/l. Le taux plasmatique de l'hormone est alors proportionnel au degré d'hypocalcémie.

- In vitro, les dosages radio-immunologiques de la parathormone sur des cultures de parathyroïdes bovines normales montrent que les variations de la concentration en ion calcium s'accompagnent d'une variation inverse de la production hormonale. Ces modifications dans la secrétion de parathormone s'accompagnent de modifications de l'ultrastructure des cellules parathyroïdiennes.

Une concentration forte en calcium diminue la secrétion d'hormone qui ne peut être complètement supprimée même à très forte concentration. De faibles concentrations en calcium augmentent la secrétion hormonale.

La phosphorémie n'a pas d'action directe sur la régulation de la secrétion hormonale. Cependant l'augmentation de la phosphorémie, par l'hypocalcémie qu'elle entraine, stimule cette secrétion.

L'administration de calcitonine stimule la sécrétion de parathormone chez l'animal normo ou hypercalcémique.

En outre, la parathormone augmente l'absorption intestinale du calcium en conjonction avec la vitamine D, nécessaire à la synthèse d'une protéine de transport spécifique du calcium à travers la cellule intestinale. Enfin au niveau du rein l'action phosphaturiante, connue de longue date, est due vraisemblablement à l'inhibition de la réabsorption des phosphates dans le tube proximal. Elle augmente aussi l'élimination des ions sodium, potassium et bicarbonates ; au contraire, l'excrétion des ions hydrogène, calcium, magnésium, est diminuée sous l'influence de la parathormone.

En dépit de l'effet digestif et rénal de la parathormone, il est hors de doute que c'est la libération du calcium osseux qui constitue la source essentielle de l'élévation de la calcémie. Effectivement, la parathormone induit la résorption osseuse, minérale et protéique par l'augmentation du nombre des ostéoclastes, diminution du nombre des ostéoblastes et prolifération du tissu fibreux. Les ostéocytes interviennent dans ce processus de résorption. La calcitonine prévient cette ostéolyse liée aux ostéocytes et induite par la parathormone.

Pour ces diverses actions qui contribuent toutes à enrichir les humeurs en calcium, l'hormone parathyroïdienne mérite bien le nom que lui ont donné Lichtwitz et Coll. : "Hormone du capital calcique".

b) LA CALCITONINE OU THYROCALCITONINE

L'histoire de sa découverte commence en 1961. D. H. Copp remarquait que la normalisation de la calcémie après une charge de calcium par voie intra-veineuse était plus lente à s'établir chez des chiens thyroparathyroïdectomisés que chez des chiens normaux. En admettant que le contrôle hormonal de la calcémie ne dépendait que de la parathormone, la réponse de la calcémie devait être identique puisque dans les deux cas l'on avait réalisé le blocage de la secrétion de parathormone ; dans le premier cas, il était physiologique.

H. P. Copp allait apporter une réponse à cette différence fondamentale par l'expérience suivante : en isolant le système thyroparathyroïdien d'un chien et en le perfusant avec une solution hypercalcique, il constata une chute de la calcémie périphérique chez l'animal, beaucoup trop rapide pour être en rapport avec la suppression de la parathormone. Il le prouve en injectant le sang efferent à un deuxième chien qui présente alors tout comme le premier une chute de la calcémie. Pour l'expérimentateur le système thyroparathyroïdien devait secréter un facteur hypocalcémiant, qu'il appela calcitonine.

Nous savons aujourd'hui que ce facteur n'est pas secrété par les parathyroïdes mais par la thyroïde comme l'ont montré Hirsch et Munson, Forster et Mac Intyre, en 1963, qui l'ont alors appelé thyrocalcitonine.

En fait, l'origine de cette hormone varie selon les espèces. En effet, chez les espèces inférieures, la calcitonine est secrétée par des organes nommés corps ultimo-branchiaux.

C'est seulement chez les mammifères et chez l'homme que les cellules secrétrices de calcitonine viennent se localiser dans le tissu thyroïdien.

Ces cellules, totalement indépendantes du système folliculaire secrétant la thyroxine, sont situées à la périphérie des précédentes et sont appelées cellules "C" ou parafolliculaires.

De nombreuses constatations de secrétion extra-thyroïdienne ont été rapportées ces dernières années ; ainsi la calcitonine aurait pu être identifiée dans les parathyroïdes et dans le thymus.

Cette localisation est tout à fait exceptionnelle et pourrait s'expliquer par des anomalies dans la progression embryologique de ces cellules.

En 1967, la calcitonine de porc a été isolée et purifiée par différentes équipes de chercheurs (Mac Intyre à Londres ; Potts à Bethesda ; Bell à Pearl River). On connait actuellement la structure primaire des différentes calcitonines. Il s'agit d'un polypeptide dont le poids moléculaire est de 3 600 et dont la séquence des acides aminés constitutifs est connue. La longueur de la chaine semble constante puisque formée de 32 acides aminés, ainsi que les deux extrémités dont le bout initial comporte un pont disulfure.

Ces constantes sont responsables de l'effet biologique de l'hormone puisque les diverses calcitonines animales, peu allergisantes, sont actives chez l'homme. Les expérimentations en cours utilisent la calcitonine de porc ou de saumon.

Les acides aminés du milieu de la chaine sont par contre différents selon les espèces animales. Ils constituent le centre immunologique de la protéine, celui-là même qui intervient dans les méthodes du dosage radio-immunologique.

Après purification et isolement en 1968, la calcitonine humaine a été synthétisée en 1969. Son dosage radio-immunologique, actuellement encore en cours d'étude, est extrêmement délicat, en raison même de la difficulté d'obtenir un antisérum suffisamment actif pour déceler les quantités de calcitonine circulante chez l'homme à l'état physiologique.

C'est la raison pour laquelle il existe actuellement des divergences d'opinion sur les taux d'hormone circulante obtenus par les méthodes de dosage radio-immunologique qui seraient, selon les auteurs, 100 à 1 000 fois plus sensibles que les dosages biologiques. Selon Deftos, la teneur normale n'est pas mesurable, selon Tashjian les taux normaux varieraient entre 0,02 et 0,04 nanogrammes par millilitre de sérum.

Seul le dosage biologique est bien codifié à l'heure actuelle.

Mais s'il permet d'évaluer le taux d'hormone circulante dans les états avec hypersecrétion de calcitonine, il ne semble pas pouvoir être utilisé dans les syndromes d'hyposecrétion où les taux sont très abaissés par rapport à la normale.

Il consiste en l'administration d'un extrait d'organe ou de sérum au rat, laissé à jeun depuis 14 heures. L'hypocalcémie provoquée est mesurée une heure après l'injection de l'échantillon. La teneur en calcitonine est déterminée par rapport à un étalon de calcitonine proposé par le Medical Research Council : les résultats sont exprimés en milliunité M. R. C.

Il est possible de sensibiliser la méthode en utilisant des rats jeunes (plus sensibles que les adultes) et en effectuant l'injection en intra-veineux plutôt qu'en intra-musculaire. L'unité M. R. C. représente l'activité hypocalcémiante contenue dans 40 mg d'extrait purifié. Ainsi 10 milliunités M. R. C. doivent faire baisser de 10 % une heure après injection intra-veineuse la calcémie du rat blanc de 150 g, laissé à jeun.

H. P. Klotz et Coll. ont constaté que le taux plasmatique de la calcitonine variait en fonction des heures de la journée. Selon ces auteurs, le taux normal passerait de 0,15 milliunité le matin à 0,50 milliunité vers 17 heures.

Il est permis de se demander si la calcitonine, hormone hypocalcémiante produite par la thyroïde est sous la dépendance de l'hypophyse.

G. Milhaud et Moukhtar ont montré que l'hypophysectomie chez le rat ne modifie pas la teneur de la glande thyroïde en calcitonine, 14 jours après l'intervention, alors que la fixation d'iode 131 est devenue négligeable.

L'étude histologique des thyroïdes des animaux hypophysectomisés montre une atteinte grave des cellules folliculaires et une conservation des cellules parafolliculaires dont l'activité phosphatasique est semblable à celle des thyroïdes témoins.

D'autres auteurs (G. M. Salzer), s'intéressant à l'examen morphométrique des cellules "C" après hypophysectomie, ont montré une réduction significative de la taille des noyaux de 13,6 % et une réduction du cytoplasme au microscope électronique avec une augmentation du nombre des granulations de calcitonine, bien que la calcémie chez l'animal hypophysectomisé non traité reste dans les limites de la normale.

Donc l'hypophysectomie qui dissocie les deux fonctions endocrines de la thyroïde ne semble pas modifier l'activité hypocalcémiante de la glande.

Le chiffre de la calcémie est par conséquent le mécanisme régulateur élémentaire de la secrétion de calcitonine. L'hypercalcémie induit une fabrication et une libération de l'hormone. En son absence ou en cas d'hypocalcémie la calcitonine serait stockée dans la thyroïde comme en témoignent les méthodes d'immunofluorescence, montrant une secrétion accrue des grains dans les cellules "C".

Il est démontré aujourd'hui que le principal point d'impact de la calcitonine est l'os ; plus précisément, son mode d'action est l'inhibition du catabolisme osseux qui se manifeste dans les minutes qui suivent son administration par la diminution du nombre et de l'activité des ostéoclastes (expériences de culture de tissu osseux in vitro). Effectivement, toutes ces actions ont pu être retrouvées par différents auteurs.

Ainsi G. Milhaud observe que sous calcitonine la radio-activité spécifique du calcium osseux reste constante ou augmente chez le rat privé d'apports digestifs en calcium alors même que dans des conditions normales la radio-activité spécifique diminue au cours du temps de façon mono-exponentielle ; ceci suggère que la libération du calcium osseux est stoppée et ne peut diluer la radio-activité du fonds commun calcique.

Par ailleurs, l'hydroxypolinurie est significativement diminuée sous calcitonine, témoignant de l'inhibition de la résorption des fibres du collagène (matrice organique de l'os) en s'opposant précisément à leur déminéralisation. Le mécanisme très précis de l'action de la calcitonine est encore discuté car très mal connu. Une des hypothèses actuellement retenue est l'accumulation du calcium dans les cellules et plus précisément, sa séquestration dans les mitochondries cellulaires sous l'influence de la calcitonine. Cette action initiale se ferait grâce à la stimulation d'une ATPase responsable de l'entrée active du calcium dans les mitochondries. La calcitonine agissant en dépresseur sur le système AMPcyclique diminue le calcium cytoplasmique et entrave la sortie cellulaire du calcium.

Quoiqu'il en soit on peut interpréter l'action hypocalcémiante et hypophosphatémiante par le biais de cette inhibition de la résorption, ne laissant persister que la formation (accrétion) d'os nouveau qui nécessite le prélèvement dans le fonds commun calcique de calcium et de phosphate réunis pour former l'hydroxyapatite de l'os.

Outre l'action fondamentale sur l'os, la calcitonine agit également sur le rein.

Pour G. Milhaud, la calcitonine augmenterait la calciurie et la phosphaturie du fait de la diminution de la réabsorption tubulaire. Cette action serait indépendante de la présence des parathyroïdes.

L'action sur l'intestin est discutée par de nombreux auteurs.

Donc, par son action sur ces divers récepteurs, la calcitonine est hypocalcémiante et hypophosphatémiante. L'antagonisme de la calcitonine et de la parathormone est ainsi établi quant à leur action sur la calcémie.

Par contre, sur la phosphatémie, leurs actions sont synergiques. Le principe antagoniste capable de s'opposer à l'action additive hypophosphatémiante de la calcitonine et de la parathormone, parait être la thyroxine dont l'effet hyperphosphatémiant est la manifestation la plus précoce de son administration (G. Milhaud).

On peut donc, dans le cadre du métabolisme phosphocalcique résumer les actions de la thyroïde et des parathyroïdes en énonçant l'antagonisme thyroïde-parathyroïdes sur la calcémie, et l'antagonisme ou la synergie de ces deux glandes sur la phsophatémie, suivant que l'on considère l'une ou l'autre activité endocrine.

c) LA THYROXINE

Pendant longtemps, son rôle a été négligé dans la régulation du métabolisme calcique.

On sait aujourd'hui que la thyroxine n'a pas d'effet sur la calcémie. Par contre, elle est capable d'augmenter la phosphatémie chez le rat ; et même de s'opposer à l'effet hypophosphatémiant de la calcitonine et de la parathormone. La manifestation la plus précoce de son administration est l'hyperphosphatémie, qui n'est pas la conséquence d'une action primaire au niveau du rein puisqu'elle est aussi hyperphosphaturique (G. Milhaud).

L'action de la thyroxine sur l'os semble assez complexe ; il y aurait sous son influence non seulement une accélération de la destruction osseuse, mais encore, une accélération de l'accrétion osseuse. Autrement dit, la thyroxine augmente l'intensité des paramètres du métabolisme calcique, en particulier au niveau de l'os, sans modifier de manière significative la calcémie. Cela explique peut être la rareté des perturbations patentes du métabolisme calcique dans les maladies thyroïdiennes.

d) LA VITAMINE D3

ou 25 OH cholécalciférol

Elle se comporte dans le métabolisme calcique comme une hormone.

Rappelons que la vitamine D existe sous plusieurs formes :

- l'ergocalciférol, ou vitamine D2.

- un composé d'action vitaminique, l'AT10 ou dehydrotachystérol.

Tous deux sont des produits de synthèse.

- Le cholécalciférol, ou vitamine D3 est la vitamine naturelle retrouvée dans l'alimentation mais la source la plus importante est la photosynthèse cutanée.

Le cholécalciférol endogène et le cholécalciférol exogène sont transportés (par une alpha 2 globuline spécifique), stockés (principalement dans le foie, le tissu osseux, la muqueuse intestinale et dans le plasma où ils sont liés à une albumine), enfin activés en plusieurs produits actifs, vraisemblablement au niveau du foie, pour être utilisés par l'organisme. Le métabolite actif le plus important que nous connaissons actuellement est le 25 OH cholécalciférol, forme circulante véritablement hormonale de la vitamine D. Lui-même peut être transformé en d'autres métabolites secondaires.

En effet, à l'échelon cellulaire, il semble agir par l'intermédiaire de l'AMPcyclique en activant l'adénylcyclase, comme la plupart des hormones.

Les organes cibles sont : le tissu osseux, où il provoque une libération du calcium en présence de parathormone et la muqueuse intestinale où il favorise l'absorption du calcium. Ces deux effets concourent à l'élévation du calcium plasmatique. L'effet sur l'hyperabsorption intestinale est d'autant plus net que le régime alimentaire est plus riche en calcium. L'effet ostéolytique est d'autant plus intense que la dose de vitamine injectée est plus élevée. Ceci explique assez clairement que certaines hypercalcémies soient secondaires à de véritables intoxications par la vitamine D. Dans d'autres cas (doses normales ou modérées), on peut évoquer une hypersensibilité à la vitamine D, soit par sensibilité exagérée des récepteurs, soit par anomalie de la destruction de cette vitamine.

Sur l'élimination calcique, on peut retenir qu'à doses physiologiques la vitamine D diminue la calciurie, mais à doses excessives, elle l'augmente et ceci bien avant de créer une hypercalcémie.

L'une des conclusions de ces constatations est que le dépistage de l'intoxication par la vitamine D est bien plus sensible et plus précoce en surveillant la calciurie.

2) LES VOIES METABOLIQUES ET LES RECEPTEURS

Après la régulation hormonale de la calcémie, essentiellement dominée par la parathormone et la calcitonine, plus accessoirement par les facteurs thyroxiniques et vitaminiques D, nous pouvons aborder l'étude de la régulation du métabolisme du calcium sous l'angle des trois récepteurs que sont l'os, l'intestin et le rein. Les messagers hormonaux agissent sur ces récepteurs en modifiant l'intensité des processus dont ils sont le siège. La résultante de ces différents échanges est à l'état normal, le maintien de la calcémie dans les limites étroites que nous connaissons.

a) Accrétion et résorption osseuse :

Le squelette est un système en équilibre dynamique chez l'adulte normal. En effet, l'intensité de l'anabolisme est égale à celle du catabolisme. Au cours de la croissance, l'anabolisme l'emporte sur le catabolisme. L'effet de l'âge se manifeste par une prédominance du catabolisme osseux sur l'anabolisme ; c'est avec la négativation du bilan calcique l'apparition de l'ostéoporose.

L'action de la parathormone a pour effet de réduire l'anabolisme osseux et d'augmenter le catabolisme, l'effet final est l'hypercalcémie.

La calcitonine arrête le catabolisme osseux, en laissant persister l'anabolisme.

Le prélèvement de calcium et de phosphate pour former l'hydroxyapatite de l'os nouveau entraine une diminution de la masse du fonds commun calcique et phosphaté, qui se traduit par l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie consécutives à l'administration de l'hormone.

La thyroxine augmente l'intensité de l'anabolisme et du catabolisme.

La vitamine D3 augmente d'avantage l'intensité de l'anabolisme que du catabolisme osseux, particulièrement en cas de rachitisme.

L'os est donc à la fois un organe de stockage et de distribution du calcium.

b) Le tube digestif :

Il est le siège de deux processus : absorption du calcium alimentaire et excrétion de calcium endogène provenant des secrétions digestives dont l'importance est variable.

- Absorption du calcium alimentaire :

L'absorption du calcium alimentaire varie selon les différents auteurs de 15 à 59 % pour une ingestion de 900 mg/jour. L'intestin est capable d'adapter l'absorption en fonction des apports. Ainsi le débit (somme algébrique du calcium absorbé et excrété) augmente avec l'apport alimentaire mais atteint un maximum qui ne peut être dépassé. Ce débit serait égal à 12,5 mg/kg/jour pour un apport alimentaire de 45 mg/kg/ jour. L'apport alimentaire peut dépasser ce chiffre sans que l'on observe d'augmentation du débit. (J. Simon, J. P. Bader).

C'est tout au long du grêle qu'a lieu cette absorption, mais le duodénum semble de première importance comme le démontrent les expériences de gastrectomie à duodénum exclu où l'on constate une diminution notable de l'absorption calcique. Si l'absorption calcique existe à tous les niveaux sans avoir la même importance dans le duodénum et dans la partie proximale du jéjunum qui sont des zones d'absorption élective, aucune hypothèse proposée pour expliquer ces faits n'est entièrement satisfaisante. On peut retenir, en raison de sa logique, celle qui invoque la nécessité pour le calcium d'être sous forme ionisée pour être absorbé. Le ph acide, compris entre 5 et 7, qui existe immédiatement en aval de l'estomac, facilite cette ionisation et donc l'absorption.

D'ailleurs les facteurs qui modifient l'absorption calcique sont nombreux : acidité du milieu intestinal, quantité de sels biliaires et de lipases présents localement, présence de substances "citratelike" et d'agents précipitants naturels ou artificiels (acide phytique, hydroxyde d'aluminium colloïdal). En fait, l'absorption intestinale du calcium est soumise à régulation, de telle sorte qu'en fonction des conditions elle peut faire face aux besoins. Ainsi l'absorption est plus grande chez le sujet jeune, et chez le sujet antérieurement carencé en calcium lors de régimes pauvres.

Les mécanismes de cette régulation mettent en jeu la vitamine D et certains facteurs hormonaux.

La vitamine D liposoluble ou son métabolite actif, le 25 OH cholécalciférol, se fixe sur la membrane nucléaire

des cellules de la muqueuse intestinale et semble agir par l'intermédiaire de l'AMPcyclique sur la synthèse de protéines spécifiques permettant le transport du calcium à travers membrane et cellule. L'effet de son action est de favoriser l'absorption du calcium. Cet effet est d'autant plus intense que l'apport alimentaire est plus riche en calcium.

Outre la vitamine D, d'autres facteurs hormonaux interviennent dans l'absorption du calcium.

La parathormone semble jouer un rôle important bien que longtemps méconnu, ainsi qu'en témoignent les hypo-absorptions par rapport à la normale de l'hypoparathyroïdien non traité et les hyperabsorptions chez les hyperparathyroï-diens.

La calcitonine semble augmenter l'absorption digestive ; ceci serait particulièrement net chez les ostéoporotiques séniles.

Les hormones thyroïdiennes iodées augmentent la quantité de calcium fecal, sans augmenter l'excrétion de la fraction endogène. Ce phénomène serait net chez l'hyperthyroïdien.

L'action de la cortisone est par contre très variable, dépendant du régime, de la durée et de la dose administrée. Le phénomène le plus constant est une diminution modeste de l'absorption.

Les oestrogènes, les androgènes et les stéroïdes anabolisants sont considérés classiquement comme des substances capables de positiver le bilan calcique en facilitant à un faible degré l'absorption intestinale du calcium. Ces effets ne sont pas toujours confirmés.

Enfin, il semble que l'absorption intestinale du calcium soit soumise au phénomène de compétition en particulier à l'égard d'autres cations divalents tels que le magnésium et le strontium.

- Excrétion digestive du calcium endogène :
(explorations isotopiques).

Dans la lumière intestinale, le calcium alimentaire et le calcium excrété par les secrétions digestives se mélangent. C'est ce mélange qui est soumis aux phénomènes d'absorption. Seule la fraction non réabsorbée est excrétée dans les selles. Ceci est confirmé par les explorations isotopiques. Le calcium endogène, secrété au cours de la digestion, vient en majeure partie de la salive, du suc gastrique, de la bile et du suc pancréatique ; dans le jéjunum même, la secrétion de calcium est très faible.

L'importance quantitative de ce calcium endogène varie selon un certain nombre de facteurs. Il est estimé à 250 - 400 mg/24 heures, mais des variations importantes existent d'un sujet à l'autre.

Les facteurs de la secrétion endogène du calcium sont mal connus. Ainsi pour certains auteurs, il n'y aurait pas de rapport entre le calcium total secrété d'une part et l'ingestion du calcium, la calcémie, la calciurie d'autre part.

Ce serait le volume de liquide secrété qui jouerait le rôle principal. En fait, la teneur calcique des secrétions digestives est elle même variable en fonction de la calcémie.

Ainsi pour une calcémie élevée, la teneur salivaire est invariable. Par contre, celle du pancréas augmente parallèlement au taux sanguin, du calcium. C'est ainsi que chez l'hyperparathyroïdien la teneur du calcium endogène secrété est augmentée alors même que le calcium endogène fecal est diminué. De même, une nette baisse de la calciurie est constatée en cas d'entéropathie avec déperdition de calcium fecal endogène.

c) Le rein :

C'est l'organe de filtration du calcium diffusible plasmatique et cela représente selon les auteurs 45 à 71 % du calcium total plasmatique. La quantité filtrée dépend de la calcémie et du taux de filtration glomérulaire, la calciurie étant toujours diminuée quand la filtration glomérulaire est réduite. Chez l'adulte normal, 95 % du calcium filtré est réabsorbé au niveau du tubule rénal. Cette réabsorption active porte surtout sur le calcium ionisé.

Un certain nombre de facteurs peuvent influencer la calciurie. Ainsi chez le sujet normal, la calciurie diminue lorsque le régime est pauvre en calcium. Cette diminution est constatée dès les premières 24 heures du régime carencé, mais se stabilise dès le 3è jour.

Il ne semble pas que cette diminution de la calciurie soit supérieure à 50 %. De même, nous avons vu précédemment la diminution de la calciurie lorsqu'il existe une déperdition importante du calcium endogène (syndrome entéropathique avec déperdition du calcium). Cette diminution de la calciurie est indépendante de l'absorption dans ce cas précis.

Par ailleurs, la calciurie varie en fonction de la teneur en sodium et en magnésium du régime.

Ainsi un régime désodé abaisse la calciurie ; au contraire un régime riche en sodium l'augmente.

Il semble que le mécanisme de transport soit commun pour le Ca^{++}, le Na^{+} et le Mg^{++}. Un rapport constant serait maintenu dans le liquide tubulaire entre les ions Ca^{++} et Na^{+}.

L'explication est un peu moins simple pour le magnésium et un certain nombre d'hypothèses n'ont pas encore reçu confirmation.

Enfin, certaines actions hormonales sont susceptibles de modifier l'excrétion urinaire du calcium.

La parathormone est hypercalciuriante par la conjonction de deux phénomènes opposés. D'une part l'hypercalcémie augmente la filtration glomérulaire du calcium, et d'autre part la réabsorption tubulaire du calcium est elle aussi augmentée. Le deuxième phénomène semble ne pas pouvoir compenser l'intensité du premier.

La calcitonine a une action inverse sur le tubule puisqu'elle diminue la réabsorption calcique à ce niveau.

Les hormones thyroïdiennes iodées, l'hormone de croissance et la cortisone ont une action hypercalciuriante. Les oestrogènes, les androgènes et les stéroïdes anabolisants, ont au contraire une action freinatrice sur la calciurie.

Le problème est délicat pour la vitamine D où il reste à démontrer qu'aux doses physiologiques elle ait une action sur la calciurie. Par contre, et ceci est bien connu, l'une des premières manifestations de son surdosage ou de son intoxication est l'hypercalciurie.

En conclusion de ce chapitre sur le métabolisme du calcium et des régulations hormonales, nous avons pu constater que c'est un équilibre entre l'absorption intestinale, le catabolisme osseux d'une part et l'excrétion urinaire et fécale, l'anabolisme osseux d'autre part, qui règle la calcémie. Les facteurs hormonaux interviennent pour ajuster les variations d'intensité de ces processus métaboliques.

C'est ce que nous avons résumé dans le tableau ci-contre, emprunté à G. Milhaud.

EFFETS COMPARES DE LA PARATHORMONE, DE LA CALCITONINE ET DE LA THYROXINE

(G. Milhaud. Rev. du Prat. 1970 n° 17)

	Parathormone	Calcitonine	Thyroxine
Calcémie	↑	↓	0
Phosphatémie	↓	↓	↑
Fonds commun calcique	↑	↓	↑
Anabolisme osseux	↑	↓	↑
Catabolisme osseux	↑↑	↓↓	↑
Absorption du calcium	↑	↑	0
Bilan	↑	↑	0
Calciurie	↑	↑	↓
Phosphaturie	↑	↑	↑

↑ Action stimulante

↓ Action inhibitrice

0 Pas d'action

La calcémie est une constante biologique privilégiée puisqu'elle ne varie qu'entre des limites extrêmement étroites chez le sujet normal. Les variations de la calcémie ont une bonne valeur séméiologique. Sur le plan pratique, le bilan humoral simple, réalisé par la mesure du calcium et du phosphore dans le sang et les urines, constitue un premier examen irremplaçable.

Nous ne citerons pas les épreuves dynamiques qui explorent la fonction parathyroïdienne, sans rapport direct avec notre travail. Par contre nous exposerons la technique et les résultats de l'épreuve de stimulation de la fonction hypocalcémiante de la thyroïde.

METHODES D'EXPLORATION STATIQUE
DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE AVEC LES VALEURS NORMALES

=-

I - Dosage du calcium et du phosphore inorganique du sang

a) Calcémie :

Rappelons que le calcium sanguin existe sous trois formes :

- le calcium lié aux protéines, sous forme de protéinates de calcium, représente environ 40 %. La liaison est labile et se fait essentiellement avec l'albumine et plus accessoirement avec les bêta globulines. Il constitue la fraction non ultra-filtrable.

- le calcium chelaté, environ 5 %, l'est essentiellement sous forme de citrate de calcium, accessoirement de bicarbonate, voire de sulfates et phosphates. Il représente la fraction ultra-filtrable non ionisée.

- le calcium ultra-filtrable et ionisé, à l'état de sels diffusibles et immédiatement disponibles. C'est la fraction véritablement active du calcium qui réprésente environ 55 %.

Chaque fraction est mesurable séparément, mais les méthodes de dosage sont délicates et l'intérêt en est limité dans la pratique quotidienne. Retenons tout de même que :

- le calcium chelaté varie dans d'étroites limites, dépendant du taux d'acide citrique du sérum.

- le taux des protéines retentit sur le pourcentage de la fraction non ultra-filtrable du sérum.

- le ph intervient sur la proportion de calcium ionisé qui augmente lorsque celui-ci diminue.

Le prélèvement pour le dosage s'effectue sur un malade à jeun, par ponction veineuse de 5 à 15 ml de sang, selon la technique choisie, si possible sans garrot.
On opère sur le sérum ; le matériel de prélèvement sera rigoureusement lavé au préalable.

Plusieurs méthodes existent ; elles dosent le calcium total du sérum. Nous les énumèrerons, avec les valeurs normales, sans les détailler.

1) <u>L'oxalomanganimétrie</u> :
utilise la précipitation par l'oxalate d'ammonium,
technique longue mais fidèle et précise
valeurs normales ..... 90 à 108 mg/l

2) <u>La complexométrie</u> :
utilise l'E. D. T. A. ou complexon III
valeurs normales ..... 88 à 104 mg/l

3) <u>Photométrie de flamme</u> :
valeurs normales ..... 95 à 115 mg/l

4) <u>Spectrophotométrie</u> :
absorption atomique
valeurs normales ..... $95,9 \pm 4$ mg/l

Les valeurs normales varient avec la méthode du dosage mais aussi avec le sexe et l'âge des individus.

Selon le sexe (Yendt, Gagne, Keating et Coll.) :

- femme ..... 89,3 à 100,5 mg/l
- homme ..... 90,4 à 103 mg/l

Selon l'âge :

- femme ..... sans changement
- homme 20 ans ..... 90,9 à 102 mg/l
  70 ans ..... 87,7 à 98,8 mg/l
- enfant (en dehors de la période néonatale) 92 à 100 mg/l

Tous ces chiffres montrent assez qu'il est toujours utile que le laboratoire, en même temps qu'il donne sa réponse, énonce les valeurs normales standarts et les écarts qui en permettent l'interprétation.

En pratique courante, on admet que la calcémie chez un adulte normal est comprise entre 95 et 105 mg/l, avec un chiffre moyen de 98 mg/l. On pourra considérer comme hypercalcémie toute valeur supérieure à 105 mg/l, après avoir pris soin de vérifier que l'élévation est constante pour des dosages répétés.

b) Phosphorémie :

Seul le phosphore inorganique du sérum, qui existe sous forme d'ions phosphates mono et divalents, est dosé.

La phosphorémie obéit à des variations circadiennes dont il faut tenir compte dans l'interprétation de l'examen en précisant l'heure du prélèvement ; basse en début de matinée, la phosphorémie présente un pic en fin d'après midi.

La technique de dosage la plus courante utilise le molybdate d'ammonium en milieu acide, couplé à une mesure au spectrophotomètre.

Les valeurs normales, qui varient avec le sexe et l'âge, sont comprises entre 26 et 45 mg/l.

Des chiffres un peu plus élevés peuvent être rencontrés chez les enfants (40 à 50 mg/l).

Les apports alimentaires interfèrent sur la valeur de ces chiffres.

II - Les dosages urinaires :

Il est préférable de faire trois mesures successives.

a) Calciurie :

Elle se dose sur les urines de 24 heures et fait appel aux mêmes techniques que pour la calcémie.

Les valeurs normales sont comprises entre 125 et 200 mg/24 heures chez l'adulte normal.

La calciurie est classiquement stable et peu modifiée par le régime (Royer).

b) Phosphaturie :

Elle se dose sur les urines de 24 heures selon la même technique que pour la phosphorémie. Elle est influencée par le régime alimentaire dont il faut connaître la constance avant l'examen.

Pour un régime comportant 1 g/24 heures de phosphore, la phosphaturie est d'environ 600 mg/24 heures.

c) Clearance du calcium :

Elle est difficile à mesurer avec des moyens simples car l'excrétion urinaire ne concerne que la fraction dialysable et la clearance passe par un maximum entre 9 heures et 17 heures ; donc le calcul approximatif se fait par le rapport entre la calciurie globale de 24 heures et la valeur du calcium sérique dialysable.

Elle est de l'ordre de 2,5 l/24 heures ou 1,7 ml/mn.

d) Clearance du phosphore :

Elle est mesurable dans des conditions définies de régime et d'horaire.

Elle est pratiquée sur 3 heures le matin car elle s'élève dans la seconde moitié de la journée. Rapportée aux 24 heures, elle est de l'ordre de 5 à 15 ml/mn selon Goldsmith.

L'EPREUVE D'HYPERCALCEMIE PROVOQUEE

Signification :

L'épreuve d'hypercalcémie provoquée est destinée à étudier la régulation à court terme de la calcémie, par libération de calcitonine, hormone hypocalcémiante, dont la secrétion est sollicitée en raison même de la rapidité d'installation de l'hypercalcémie. L'analogie peut être faite avec l'épreuve d'hyperglycémie provoquée qui explore la fonction hypoglycémiante insulinique du pancréas (H. P. Klotz).

Ce test diffère donc des autres épreuves dynamiques utilisant des perfusions calciques et dont le but est d'explorer les ostéoses décalcifiantes ou d'obtenir un freinage des parathyroïdes.

Techniques :

Dans les 3 jours précédant l'épreuve d'hypercalcémie provoquée, le malade est mis à un régime avec apport stable en calcium.

Le jour de l'épreuve, le malade est à jeun et une calcémie est faite avant l'injection intra-veineuse de 0,8 ml/kg de gluconate de calcium à 10 %. L'injection est faite en 3 mn. Les mesures de la calcémie ont lieu à la 15è, 60è minute et toutes les 30 minutes pendant 4 heures.

On peut y associer le dosage urinaire du calcium en recueillant les urines de la veille et du jour de l'examen selon l'horaire suivant : 8 h 30-12 h 30 et 12 h 30-8 h 30.

Résultats :

Chez le sujet normal, on observe une élévation de la calcémie de l'ordre de 25 à 30 %. Le retour à la normale se fait en 150 mn (cf courbe).

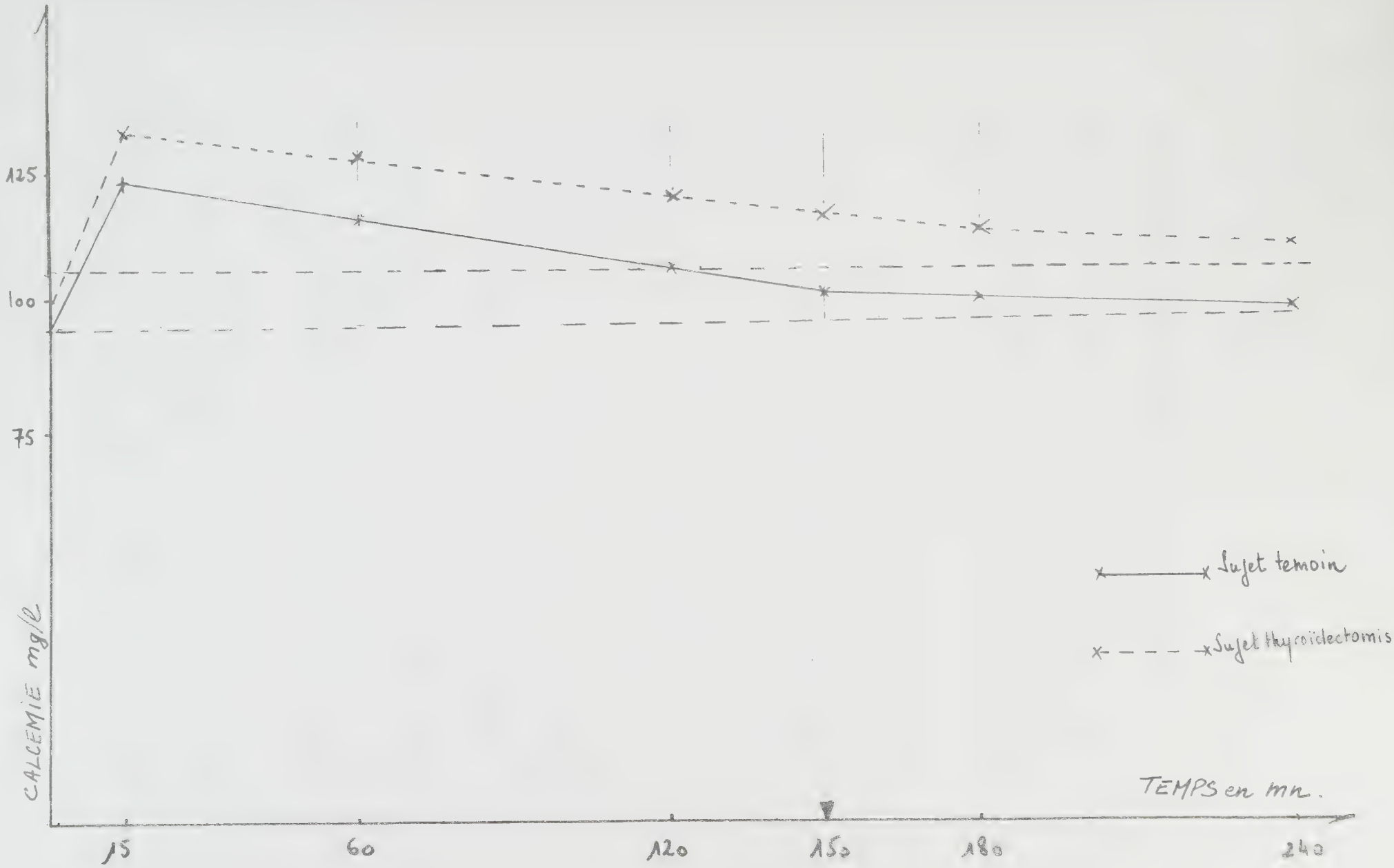
Chez les thyroïdectomisés subtotaux ou totaux, la flèche d'hypercalcémie est plus élevée et la calcémie reste au dessus de la zone de normalité à la 240è mn, soit 4 heures après le début de l'injection. L'aire du triangle d'hypercalcémie provoquée est donc très augmentée (H. P. Klotz). Les courbes sont donc très significativement différentes.

Commentaires :

Cette épreuve très simple dans sa réalisation, permet de dépister les syndromes d'hyposecrétion de calcitonine sur l'allure de la courbe d'hypercalcémie provoquée.

L'intérêt clinique de cette épreuve est grand, car on se heurte encore à de nombreuses difficultés techniques dans le dosage de la calcitoninémie du sujet normal. En effet, les dosages biologiques classiques ne sont pas assez sensibles pour doser la calcitonine plasmatique en dehors des syndromes cliniques d'hypersecrétion francs et le dosage radio-immunologique, beaucoup plus précis, est une technique délicate dont la mise au point se poursuit actuellement.

C'est pourquoi l'auteur essaie d'associer à l'épreuve ci-dessus décrite, les dosages de la calcitonémie, aux différents temps de l'hypercalcémie, par une méthode biologique sensibilisée qui utilise le rat préalablement soumis à de fortes doses de thyroxine.



Courbes d'hypercalcemie provoquée - selon la technique de H.P. KLOTZ.

Résultats obtenus en pathologie thyroïdienne :

L'étude des résultats de cette épreuve dans les cas de goîtres simples d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie, a montré qu'il existait des troubles latents de la régulation calcique, alors que cliniquement les maladies thyroïdiennes de l'adulte s'accompagnent rarement de troubles patents du métabolisme calcique.

Ainsi dans une étude faite par H. P. Klotz et Coll., publiée dans les Annales d'Endocrinologie en 1968 :

- 65,3 % des hyperthyroïdies, avec hyperplasie diffuse, avaient une courbe d'hypercalcémie allongée et un retour à la normale différé au delà de 4 heures. L'hypothèse retenue est celle d'une insuffisance relative ou absolue en calcitonine. L'opposition permanente des cellules parafolliculaires à la tendance hypercalcémiante, due à l'état thyrotoxique, rendrait compte de leur inertie secrétoire devant une nouvelle charge calcique telle qu'elle est réalisée par l'épreuve d'hypercalcémie provoquée. Néanmoins, l'intensité de la résorption osseuse thyroxinique ne peut être totalement négligée dans l'allongement des courbes.

- cette même épreuve est perturbée, dans le sens d'un allongement, dans les cas de myxoedème primitif examinés. Selon les auteurs, le test est significatif et traduit un défaut de réponse du système parafolliculaire, bien qu'il faille tenir compte de la sensibilité à la vitamine D de ces sujets.

- 76 % des goîtres euthyroïdiens ont une hypercalcémie provoquée allongée ; en l'absence de changments importants de la thyroxinémie, dont l'hypersecrétion seule influence la résorption osseuse, c'est le déficit en calcitonine qui est retenu par les auteurs.

- en cas de thyroïdectomie subtotale ou totale, c'est dans près de 79 % que les auteurs ont observé un allongement de la courbe d'hypercalcémie provoquée ; tous les malades ayant été ramenés à l'état d'euthyroïdie par une opothérapie substitutive, ces résultats témoignent à coup sur de l'insuffisance de la secrétion d'hormone hypocalcémiante (cf observation clinique).

L'importance de l'épreuve d'hypercalcémie provoquée par voie intra-veineuse est ainsi démontrée. Son introduction dans la pratique endocrinologique tient une place importante dans l'exploration de la secrétion de la calcitonine.

LE SYNDROME "HYPERCALCEMIE"

Nous exposons dans ce bref rappel les principaux signes cliniques et les conséquences propres à cet état ; nous énoncerons les causes ainsi que les principales thérapeutiques sous forme de tableau.

Quelque soit l'étiologie, le tableau clinique devrait en être stéréotypé. En fait, il n'en est pas toujours ainsi et très souvent les manifestations cliniques sont plymorphes et donc méconnues, à moins de demander au laboratoire une calcémie comme on demande à titre systématique un certain nombre d'autres examens complémentaires. La biologie peut être perturbée avant même que le malade accuse le moindre signe clinique. Il en est ainsi des hypercalcémies modérées qui évoluent de façon chronique. La tolérance à l'hypercalcémie est d'ailleurs variable avec les individus. Les signes cliniques de l'hypercalcémie peuvent être masqués par les affections qui en sont responsables et l'aggravation brutale risque d'être rapportée à l'évolution de la maladie causale et non à l'hypercalcémie.

Bien qu'il n'existe pas de corrélation entre le taux de l'hypercalcémie et la fréquence des signes, un certain nombre d'entre eux sont retrouvés pour une calcémie de 120 mg/l. Les taux supérieurs à 150 mg/l sont habituellement très mal tolérés et menacent la vie du malade. Rappelons que l'on parle d'hypercalcémie pour des chiffres supérieurs à 105 mg/l. L'on tiendra compte du taux des protides, de l'albuminémie en particulier.

On peut distinguer de façon schématique des tableaux où le syndrome hypercalcémique est au complet et des tableaux où l'hypercalcémie est latente.

I - Le syndrome est patent et il réunit :

- des troubles digestifs, avec anorexie et constipation, manifestations en général précoces. Nausées et vomissements peuvent apparaître et être responsables rapidement de deshydratation aigue et de troubles hydroélectrolytiques. L'anorexie et les vomissements sont souvent la cause de l'amaigrissement. Des douleurs abdominales diffuses, un météorisme sont souvent constatés.

- une symptomatologie neuro-musculaire particulièrement importante, résultant du rôle de l'ion Ca^{++} dans les phénomènes d'excitabilité neuro-musculaire. Elle est dominée par l'asthénie physique et psychique souvent majeure. Adynamie, hypotonie musculaire, diminution des réflexes ostéo-tendineux sont les principales manifestations musculaires. Du point de vue psychique, peuvent exister des troubles mentaux : confusion mentale, délire, dépression ou agitation.

- les manifestations cardiaques sont variables et peu évocatrices. Tachycardie et extrasystoles peuvent exister. L'E. C. G. montre un raccourcissement de Q. T. par diminution du segment S. T. Il est bien connu que l'administration de digitaline à un malade hypercalcémique est formellement contre-indiquée.

- très précocement apparait une polyurie pitressino résistante, non sensible à la restriction des liquides. Polyurie, qui peut atteindre 3 à 4 litres par jour, s'accompagnant d'une polydipsie évocatrice.

- la fuite urinaire du sodium contribue encore à la deshydratation.

Il existe une acidurie, responsable de l'alcalose métabolique inconstante car elle disparait avec les vomissements et l'insuffisance rénale. L'hypokaliémie qui peut exister augmente encore le danger de l'hypercalcémie et peut mettre en jeu le pronostic vital alors même que le taux plasmatique du calcium est encore peu élevé.

Ultérieurement apparaitront des complications : lithiase rénale, hypertension artérielle, insuffisance rénale.

Enfin, chez l'enfant, l'hypercalcémie s'accompagne d'hypotrophie pondéro-staturale et de retard psychomoteur.

II - Le syndrome peut être latent :

et découvert au hasard d'un dosage ou d'une complication, car l'hypercalcémie retentit sur différents organes, créant d'abord des désordres fonctionnels, donc réversibles, puis des lésions anatomiques définitives, dépendant du degré et de la durée du trouble métabolique.

L'atteinte rénale mise en évidence par l'exploration fonctionnelle se manifeste par des perturbations tubulaires, dont l'imperméabilité entraine des troubles de l'élimination de l'eau :

- polyurie hypotonique et obligatoire avec paridensité basse, inférieure à 1 015.

Tout comme précédemment, on notera une fuite sodée urinaire pour des calcémies supérieures à 110 mg/l. Une acidurie, une alcalose métabolique résultante, une hypokaliémie.

- l'hypercalciurie est habituelle et peut être responsable de lithiase phosphocalcique visible sur les clichés radiologiques, souvent bi-latérale et récidivante.

Une néphrocalcinose peut se développer secondairement, elle aussi visible sur les documents radiologiques sans préparation sous forme de calcifications médullaires bi-latérales. Avec le temps s'installe une insuffisance rénale chronique, glomérulaire et interstitielle avec augmentation de l'azotémie et des chiffres tensionnels.

Avec l'apparition de l'insuffisance rénale, la calciurie diminue et peut même devenir inférieure à la normale.

Mais outre dans le rein, le calcium en excès se dépose dans bien d'autres organes et l'on peut noter :

- des calcifications pulmonaires, vasculaires, des calcifications pancréatiques, des valvules cardiaques ; au niveau de l'oeil, les dépots se forment sur la conjonctive ou la cornée, se traduisant par des inflammations et un aspect en bande ou en croissant à la lampe à fente.

Au niveau de l'estomac, le volume des secrétions est augmenté et l'hypercalcémie entraine des nécroses de la muqueuse avec ulcérations et hypochlorhydrie, à moins qu'un adénome pancréatique n'en soit directement responsable dans le cadre d'une polyadénomatose.

La souffrance nerveuse dont la traduction à l'E. C. G. est semblable aux autres troubles métaboliques, est faite d'ondes delta monomorphes ou d'une polyrythmie lente diffuse.

III - L'affection causale :

peut masquer le tableau clinique dû à l'hypercalcémie. Il en est ainsi des affections où l'altération de l'état général est sévère (cancers viscéraux, hémopathies) et l'aggravation brutale de la maladie est mise sur le compte de l'évolution spontanée irréversible alors que l'hypercalcémie peut en être responsable et pourrait bénéficier d'un traitement.

L'hypercalcémie, et plus particulièrement la forme maligne, peut se manifester d'une manière parfois trompeuse. Tantôt, les signes évoquant le diagnostic sont au complet, tantôt la symptomatologie se résume à un coma profond. Cette forme, où la calcémie est souvent supérieure à 150 mg/l, est une urgence médicale, qui faute d'être reconnue ou mal interprétée, se termine par l'exitus.

I - CAUSES MAJEURES

A) Affections néoplasiques : 60 % environ

a) Métastases ostéolytiques des cancers ostéophiles
- sein
- bronches, poumon
- reins

b) Hémopathies malignes à localisation osseuse, essentiellement : myélomes ; très accessoirement : leucoses, lymphomes...

c) Syndromes paranéoplasiques secondaires aux cancers :
- bronchiques
- pancréatiques
- urogénitaux
- ou coliques
(par secrétion d'une substance parathormone like ou vitamine D like)

B) Hyperparathyroïdie : 20 % environ

a) Primaire par adénome, cancer

b) Tertiaire ou secondaire autonomisée après perte en calcium par les feces ou insuffisance rénale après homotransplantation rénale

II - AUTRES CAUSES

A) Par excès d'apport thérapeutique

a) Calcium ou vitamine D ou A.T. 10, chez les thyroïdectomisés hypoparathyroïdiens (cf thèse)

b) Syndrome du lait et des alcalins
- forme aigue et chronique (syndrome de Burnett)
± facteurs favorisants

B) Hypercalcémie en rapport avec la vitamine D

a) Intoxication aigue ou chronique par doses massives de vitamines D2-D3 ou A. T. 10

b) Hypersensibilité à la vitamine D
Sarcoïdose de B.B.S.
Myxoedèmes : rares
Pneumopathies interstitielles à pneumocystis carinii (enfant)
Hypercalcémie idiopathique bénigne (enfant)

c) Hypercalcémie idiopathique de Fanconi Schlesinger (enfant)

C) Affections métaboliques de l'enfant
L'hypophosphatasie héréditaire, précoce, tardive.

D) Ostéolyses d'immobilisation par plâtre lors de paralysies, surtout chez l'enfant

E) De pathogénie complexe
Hyperthyroïdie rare
Addison rare

ETIOLOGIES DES HYPERCALCEMIES

INDICATIONS	THERAPEUTIQUES	MODES D'ACTION	ACTION CALCIO-DEPRESSIVE	COMPLICATIONS
Hyperparathyroïdie primaire	Exérèse chirurgicale	Suppression de l'excès de parathormone	Rapide Définitive	Hypocalcémie transitoire
Hypercalcémies	Phosphates en I.V. par os, en relais	Dépôt osseux de sels phosphocalciques	Rapide Intense Prolongée	Hypocalcémie Aggravation d'une insuffisance rénale. Calcifications métastatiques
	Calcitonine	Arrêt du catabolisme osseux. Augmentation de la calciurie		Nuls
	Furosémide I. V.	Diabète sodique et calcique	Rapide	Troubles électrolytiques. Risques de deshydratation
	Mithramycine I. V. non commercialisée en France	Bloque l'action de la parathormone sur l'os et l'intestin	Rapide	Intolérance digestive
	Sulfate de sodium I.V.	Effet calciurique par diminution de la réabsorption tubulaire distale	Rapide, éphémère moins active que les précédentes	Surcharge liquidienne, coma osmolaire
	Hémisuccinate I.V. Prednisone	Antagonisme envers la vitamineD	Lente Inconstante	Ceux de la corticothérapie

INDICATIONS ET MODES D'ACTION DES DIVERS TRAITEMENTS DE L'HYPERCALCEMIE

(en dehors des traitements symptomatiques)

HYPERCALCEMIE ET THYROIDECTOMIE

L'histoire de Madame M... Emilienne, âgée actuellement de 72 ans commence en 1952, par l'apparition d'une maladie de Basedow avec goître et exophtalmie que la malade rapporte à un choc émotif important.

Cette femme, alors âgée de 51 ans, est traitée médicalement et avec succès dans un service parisien.

Dix sept années plus tard, en mai 1969, elle fait une nouvelle poussée d'hyperthyroïdie avec :

- un corps thyroïde augmenté de volume dans son ensemble, sans nodule palpable.

- une exophtalmie, une tachycardie, un amaigrissement, un tremblement fin des extrêmités et une thermophobie...

Le métaboslisme basal serait à l'époque élevé de plus de 65 %. La malade reçoit un nouveau traitement médical comportant en association de la thyroxine et du frénantol.

Cette thérapeutique semble peu efficace puisqu'en octobre 1969 elle consulte pour la première fois le Professeur Tourneur pour une cardiothyréose avec fibrillation auriculaire.

Son réflexogramme achilléen est à 18/100è de seconde.

Un traitement médical, comportant 6 comprimés de Néomercazole, de la Digitaline et des Diurétiques est institué à titre préopératoire.

Le traitement n'est, semble-t-il, pas très bien suivi et l'état de la malade est très incomplètement amélioré. Son réflexogramme reste à 22/100è de seconde.

En mars 1970 madame M... accepte l'intervention chirurgicale.

Le compte-rendu opératoire fait mention d'une :

- exérèse bi-latérale subtotale d'un goître typiquement basedowien de moyen volume, qui ne laisse subsister que peu de tissu thyroïdien en arrière et de chaque côté.

L'examen histologique fait par le Professeur Tourneur conclut à une "hyperplasie homogène et diffuse du corps thyroïde typique de maladie de Basedow".

Dès le 3è jour suivant l'intervention, apparaissent des signes cliniques de tétanie aux mains et à la face avec une calcémie à 61 mg/l.

La malade quitte le service de chirurgie avec une prescription de Calcamine. Se considérant comme guérie, elle néglige de consulter et ne prend plus aucun traitement jusqu'en octobre 1970 où elle est revue dans le service et hospitalisée pour un bilan endocrinien. En effet, il semble que depuis avril 1970 se soient installés des signes d'hypothyroïdie.

Les examens complé entaires faits pendant son séjour hospitalier confirment :

1) L'hypoparathyroïdie, avec une
calcémie à 82 mg/l
calciurie 75 mg/24 heures
phosphatémie à 43 mg/l
phosphaturie à 304 mg/24 heures
et des opacités cristalliniennes au fond d'oeil et

2) L'hypothyroïdie, avec un réflexogramme achilléen à 40/100è de seconde et le bilan hormonal suivant :
- iode protidique total : 8 gammas/100 ml
- iode hormonal : 2 gammas/100 ml (normale 5 à 6,8)

On décide donc de corriger non seulement l'hypothyroïdie mais encore l'hypoparathyroïdie post-opératoire par un traitement associant :

7 gouttes de Thyroxine
1 gramme de calcium Sandoz
3 comprimés de Calcamine à 1 mg

Sa sortie a lieu en décembre 1970 avec le bilan hormonal suivant :
- calcémie 91 mg/l
- calciurie 72 mg/l
Son réflexogramme achilléen est à 36/100è de seconde

En janvier 71, alors que la malade était sortie en bon état du service 15 jours auparavant, apparaissent des signes digestifs et des troubles psychiques inquiétants il s'agit :

- d'une anorexie totale, avec nausées et polyuropolydipsie ;
- d'un état confusionnel avec agitation psychomotrice.

La malade est réhospitalisée et les examens faits le 28 janvier 1971 montrent :

- une calcémie à 145 mg/l
- des protides totaux à 74 g/l
- un hématocrite à 44 %
- une urée sanguine à 1 g 50

L'E. C. G. montrait un espace Q. T. normal.

Cette hypercalcémie, vraisemblablement induite par la thérapeutique, est traitée pendant deux jours par 3 comprimés à 750 mg de Phosphore/24 heures.

La calcémie revient rapidement à la normale puisque le 29 janvier 1971, la calcémie est à 118 mg/l
le 30 janvier 1971, la calcémie est à 100 mg/l

Ne recevant pas d'autre traitement que 4 gouttes de Thyroxine/jour, la calcémie de la malade s'abaisse progressivement jusqu'à 65 mg/l. On décide alors avant de reprendre le traitement substitutif de faire une épreuve d'hypercalcémie provoquée selon la technique de H. P. Klotz, qui montre les résultats suivants : (9 février 1971)

- calcémie avant injection 65 mg/l
- calcémie 1 heure après 79 mg/l
- calcémie 2 heures après 80 mg/l
- calcémie 3 heures après 80 mg/l
- calcémie 4 heures après 79 mg/l

Cette épreuve confirme le déficit en calcitonine, vraisemblablement responsable de la rapidité avec laquelle l'hypercalcémie est apparue sous traitement substitutif vitamino-calcique.

La malade sortira en mars 71, avec une calcémie à 86 mg/l, une calciurie à 130 mg/24 heures.

L'urée sanguine est de nouveau à 0,45 g/l mais une atteinte rénale est décelée en cours d'hospitalisation puisque la clearance de l'urée est de 30 % et celle de la créatinine à 64 ml/mn.

Son traitement médical comporte :

- 4 gouttes de Thyroxine
- 2 comprimés de Calcamine à 1 mg
- 1 gramme de calcium Sandoz.

La surveillance de la calcémie sera faite toutes les semaines étant donné la difficulté d'équilibrer cette malade par la thérapeutique.

Le 8 octobre 1971, madame M... est de nouveau hospitalisée pour :

- des douleurs épigastriques avec nausées et vomissements.
- une anorexie complète pour tous les aliments.
- une constipation opiniâtre.
- un amaigrissement rapide.
- une asthénie importante qui l'a confinée au lit pendant plusieurs jours.
- une polydipsie, avec polyurie.
- des troubles psychiques avec délire.

La calcémie demandée d'urgence montrait un taux à 132 mg/l des protides totaux à 76 g/l dont 53,3 g d'albumine, et une urée sanguine à 1,50 g/l.

Cette hypercalcémie est traitée le 9 octobre par une préparation de calcitonine récemment commercialisée, le Calcitar ; la malade reçoit une injection d'une ampoule à 160 unités par jour. Deux ampoules et demi ont suffi à ramener la calcémie à 90 mg/l puisque les :

- 9 octobre 1971, la calcémie est à 121 mg/l
-10 octobre 1971, la calcémie est à 113 mg/l
-11 octobre 1971, la calcémie est à 90 mg/l

Le bilan phosphocalcique est le suivant :

- calciurie : 206 mg/24 heures
- phosphorémie : 19 mg/l
- phosphaturie : 298 mg/24 heures.

Une fois de plus, la calcémie de la malade devait s'abaisser rapidement sans traitement substitutif spécifique et passer par un minimum de 55 mg/l en 12 jours, malgré un régime connu à 2 300 calories comportant 78 grammes de protides et 2 grammes de calcium alimentaire par 24 heures.

Avec la reprise de la thérapeutique calciférolique (1 gramme de calcium et 3 gouttes de calcamine), la calcémie remontait en quelques jours à 80 mg.

Le réflexogramme achilléen qui était à 22/100è au début de l'hospitalisation est revenu à 26/100è de seconde sous l'effet de la diminution de l'opothérapie substitutive. De même l'urée sanguine s'est normalisée à 0,35 g/l.

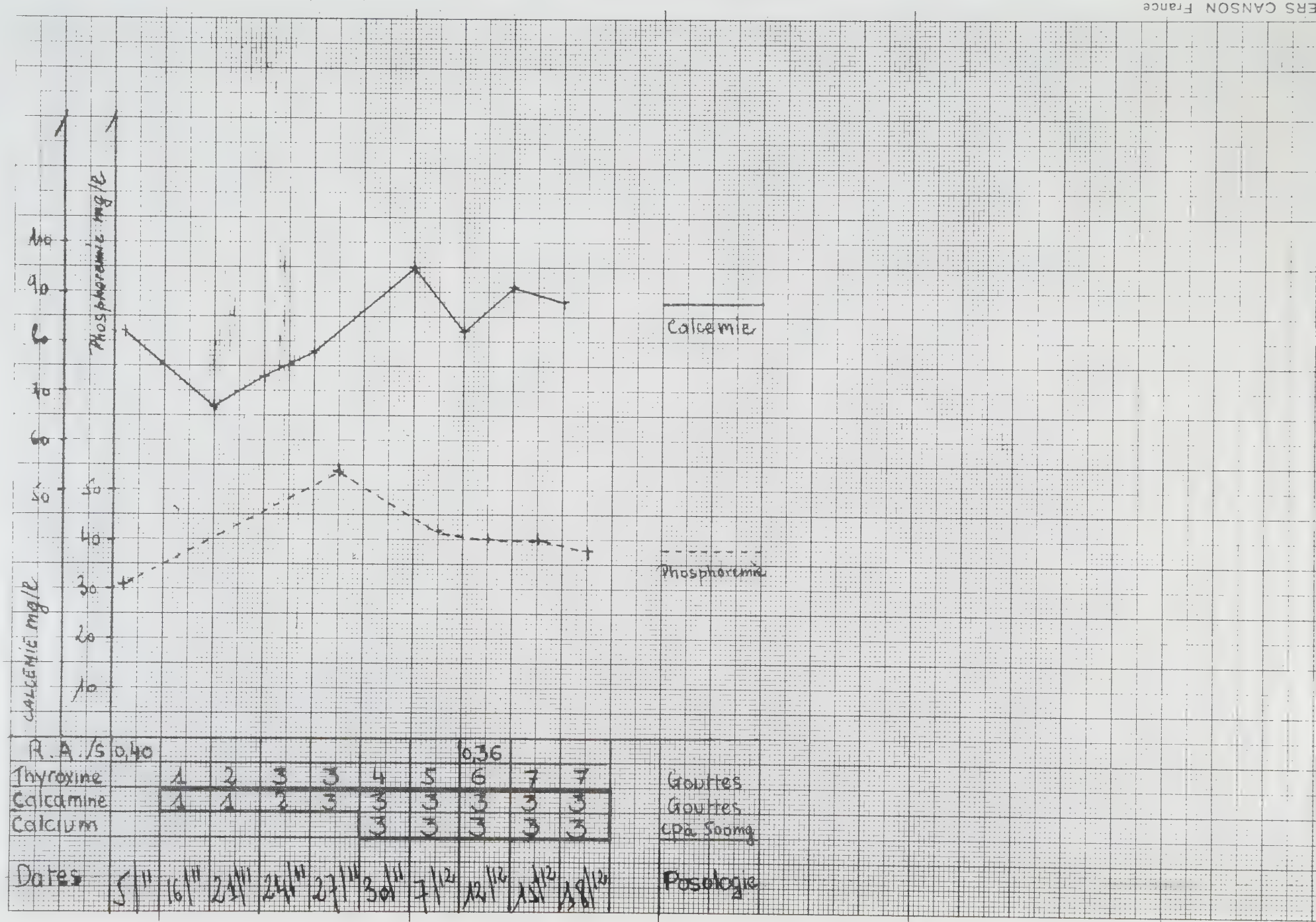
La malade sort le 3 novembre 1971 avec :

1) un régime limitant l'apport de calcium alimentaire à 2g/jour. Une table des équivalences alimentaires est remise à la malade.

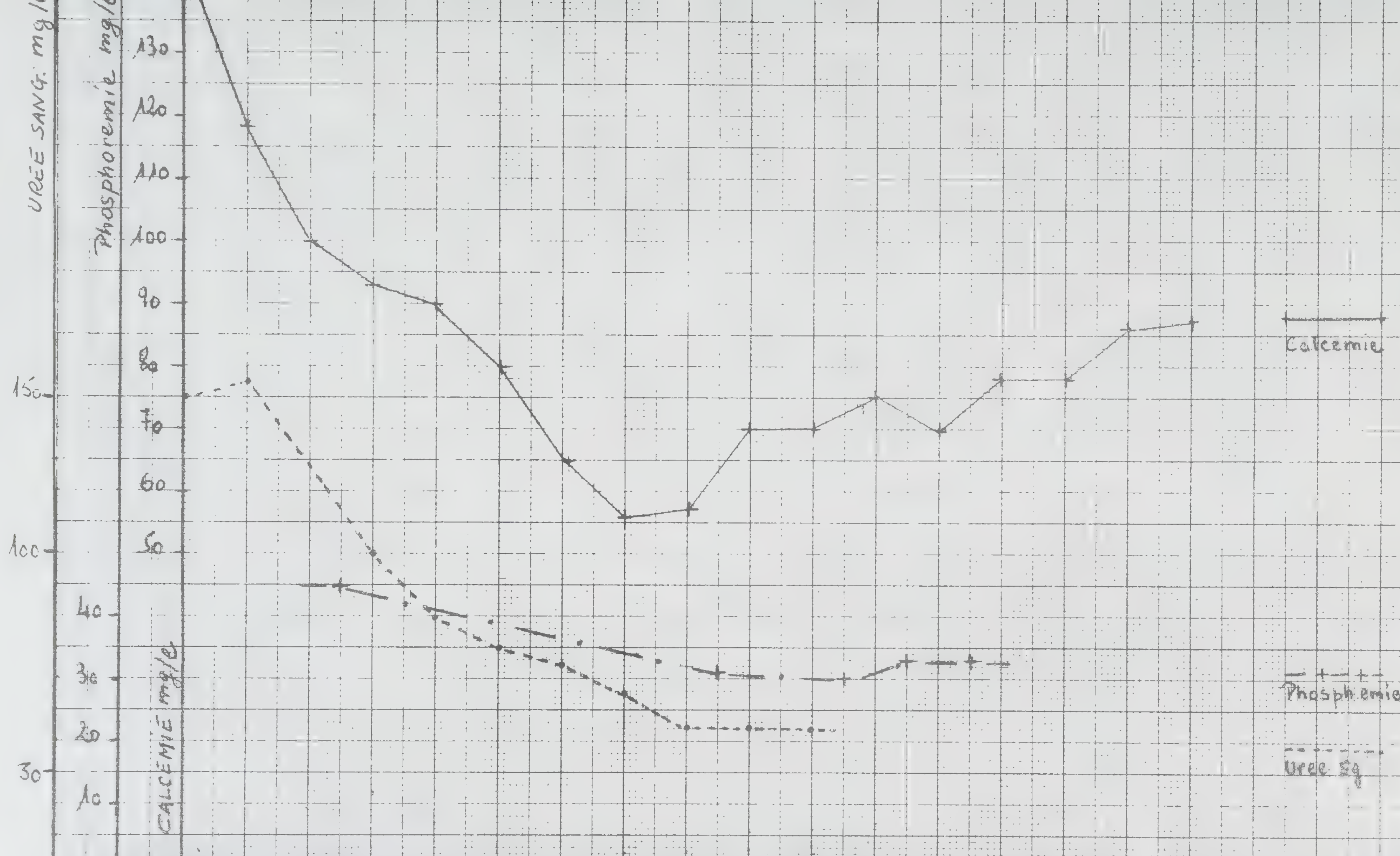
2) un apport thérapeutique comportant :

   - un comprimé à 500 mg de calcium
   - 4 gouttes de calcamine à 0,10 mg
   - 2 gouttes de thyroxine.

3) La calcémie sera surveillée tous les 15 jours. La limite supérieure est fixée à 90 mg/l pour des raisons pratiques. Tout franchissement de ce seuil devra entrainer un nouvel ajustement thérapeutique afin de mettre la malade à l'abri d'une troisième hypercalcémie.

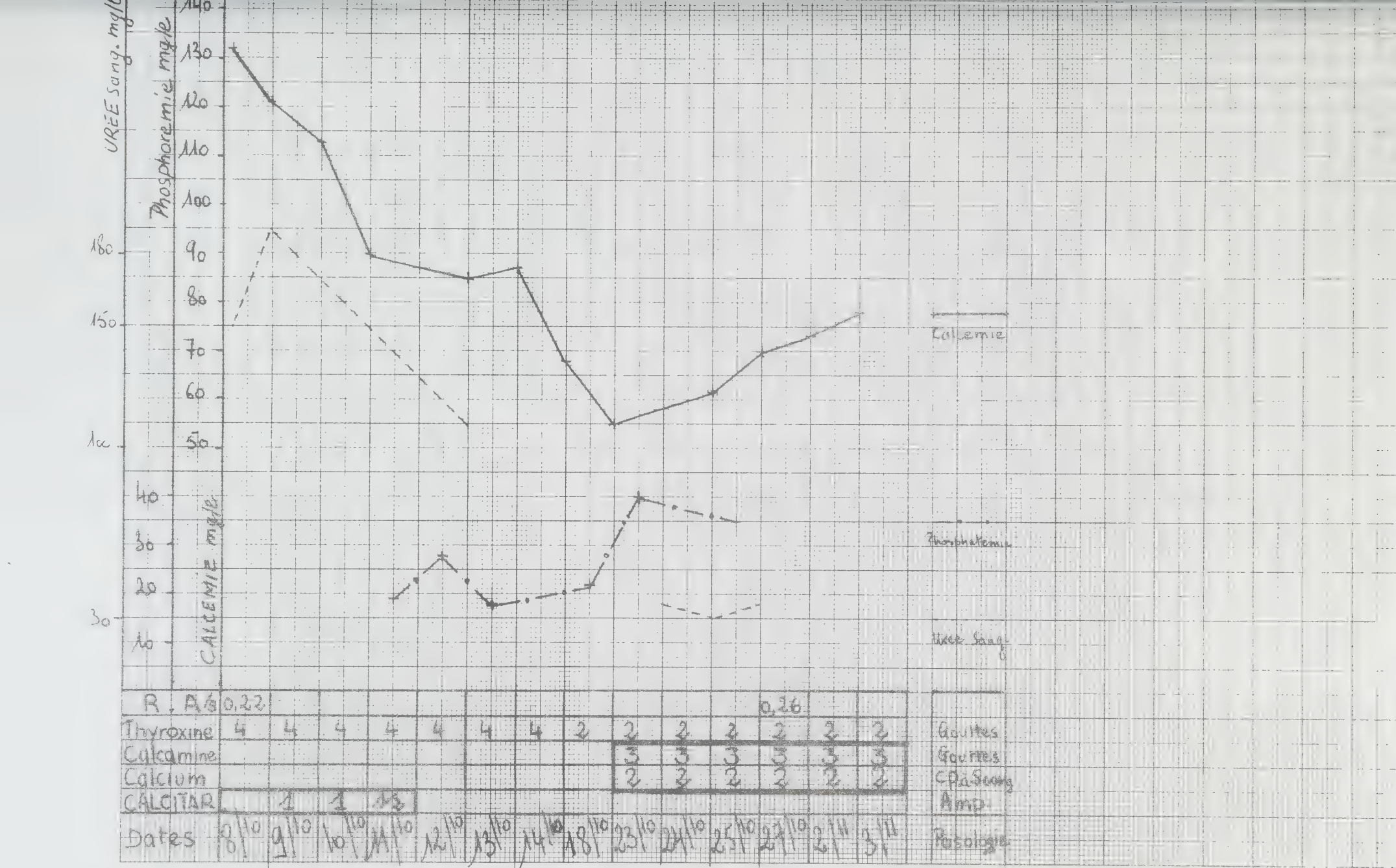


1ere Hospitalisation Nov-Dec 1970



R. A/s	0,24			0,22							0,22			0,22				
Calcamine							1	1	1	1,5	2	2,5	3	3	3	3	3	mg
Calcium								1	3	3	3	4	4	4	4	4	4	cp à 50 mg
Thyroxine	4	4	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	Gouttes
Phosphore	75x5	75x5																mg
Dates	28/1	29/1	1/2	3/2	4/2	5/2	8/2	9/2	11/2	13/2	15/2	24/2	27/2	3/3	5/3	7/3	9/3	Posologie

2e Hospitalisation Janv-Mars 1971



3e Hospitalisation Oct - Nov. 1971

COMMENTAIRES

L'observation présentée appelle quelques commentaires tant sur le cas clinique de cette malade, que sur les moyens thérapeutiques mis en oeuvre.

Nous profiterons de cette brève analyse pour nous référer aux cas analogues publiés dans la littérature depuis 1964.

Madame M... a subi une thyroïdectomie bilatérale subtotale pour une maladie de Basedow récidivée avec cardiothyréose. L'opérateur a laissé suffisemment de parenchyme en arrière et de chaque côté du corps thyroïde pour ne pas léser les parathyroïdes ; néanmoins cette malade est rapidement devenue dépendante d'un double traitement substitutif en raison d'une insuffisance thyroïdienne et d'un hypoparathyroïdisme franc.

Devant cette pathologie post-opératoire, il est permis de se demander si l'intervention était justifiée chez cette femme traitée médicalement avec succès lors d'une première poussée et ayant eu une rémission sinon une guérison de 17 ans. Un traitement médical bien suivi aurait peut être permis d'écarter une intervention chirurgicale. Mais la non observation des prescriptions médicales, l'importance du goître, la récidive avec cardiothyréose chez une malade de plus de 70 ans, sont autant d'arguments qui ont emporté la décision.

Par ailleurs, si l'insuffisance thyroïdienne après thyroïdectomie est un risque bien connu des médecins, la survenue dans les suites opératoires d'un hypoparathyroïdisme franc est une complication peu fréquente. Selon les auteurs, elle représente 0,2 à 5,8 % de l'ensemble des thyroïdectomies pratiquées. L'ablation accidentelle d'une ou plusieurs parathyroïdes dont la disposition anatomique peut être variable, ou l'infarctus glandulaire sévère lors des thyroïdectomies étendues avec ligatures vasculaires multiples, ou lorsque la résection de tissu thyroïdien est large, seraient directement responsables de cet hypoparathyroïdisme franc.

Dans une étude récente, H. P. Klotz et M. Kanovitch ont montré qu'il n'en est pas de même pour les hypoparathyroïdisme frustes ou latents décelés dans les suites de thyroïdectomies partielles. Bien que la recherche de signes cliniques électriques et biologiques de tétanie latente et d'hypoparathyroïdisme incomplet soit positive dans près de 66 % des cas examinés, la comparaison des études pré et post opératoire n'est pas suffisamment significative pour incriminer l'intervention qui ne serait qu'un facteur déclenchant sur un terrain de fragilité spasmophile préalable.

Il n'est donc pas étonnant de constater que toutes les hypercalcémies décrites chez des sujets thyroïdectomiés surviennent chez des hypoparathyroïdiens francs, dépendant d'un traitement vitamino-calcique ayant dépassé de peu l'effet recherché. L'hypoparathyroïdisme fruste ou latent à calcémie normale ou subnormale ne nécessite qu'exceptionnellement une vitaminothérapie substitutive.

En effet, il s'agit bien d'un hypoparathyroïdisme franc dans le cas de Madame M... puisque par deux fois l'on a pu constater au cours des hospitalisations l'abaissement de la calcémie en l'absence d'apport thérapeutique spécifique. Ceci exclut l'hypothèse d'un moignon thyroïdien reviviscent.

Si ces faits sont suffisants pour expliquer le déficit en parathormone, quels sont les arguments en faveur d'un déficit en calcitonine ?

- Tout d'abord, la survenue par deux fois d'une hypercalcémie sévère, ne peut s'expliquer que par l'insuffisance, voire l'absence de secrétion de calcitonine.

- L'épreuve d'hypercalcémie provoquée vient confirmer ces faits en montrant l'absence totale d'hypocalcémie secondaire, même au bout de la 4è heure. Bien que dans notre cas clinique, la calcémie initiale soit à 65 mg/l et que les chiffres atteints pendant la durée de l'épreuve soient inférieurs à 100 mg, l'anomalie de la courbe n'est pas équivoque et traduit bien une insuffisance secrétoire d'hormone hypocalcémiante. Il est regrettable que des dosages de calcitonine plasmatique ne puissent apporter des valeurs chiffrées à l'appui de nos affirmations. Cela n'enlève rien par ailleurs à la valeur du test d'hypercalcémie provoquée tel qu'il est réalisé actuellement comme méthode d'exploration du système cellulaire à calcitonine, puisqu'en l'absence de tout dosage hormonal, il a permis de découvrir des anomalies de la secrétion de calcitonine chez 79 % des thyroïdectomisés non hypoparathyroïdiens, sujets chez lesquels le syndrome est complètement latent cliniquement et ne se traduit que par un allongement anormal de la courbe d'hypercalcémie provoquée.

La perturbation de l'épreuve d'hypercalcémie provoquée se retrouve dans tous les cas publiés dans la littérature, à chaque fois qu'elle a été réalisée.

- Enfin, un dernier argument en faveur du déficit secrétoire en calcitonine est apporté par la thyroïdectomie qu'a subi cette malade et c'est là un autre point commun avec les cas publiés antérieurement.

En effet, madame M... a subi une thyroïdectomie subtotale qui s'est soldée par une insuffisance thyroïdienne, corrigée par la thyroxine. Chez l'homme, la calcitonine est secrétée par la thyroïde. Certes la proportion de cellules parafolliculaires enlevées n'est pas précisée, mais on peut penser qu'un parenchyme glandulaire réduit jusqu'à insuffisance fonctionnelle l'est aussi bien en cellules folliculaires qu'en cellules parafolliculaires, c'est à dire en thyroxine aussi bien qu'en calcitonine.

Devant l'ensemble de ces arguments, il est difficile de refuter l'hypothèse d'un syndrome d'hyposecrétion majeur des cellules parafolliculaires. Depuis que les premiers exemples ont été publiés chez des thyroïdectomisés des publications diverses font état d'anomalies du métabolisme calcique vraisemblablement imputables à un déficit en calcitonine, dépisté par l'épreuve d'hypercalcémie provoquée. Pour les auteurs à l'origine de ces travaux, il est possible que le dysfonctionnement soit secondaire, par le retentissement plus ou moins direct de la maladie sur les cellules parafolliculaires.

En pathologie thyroïdienne, un certain nombre de goîtres simples, de myxoedèmes s'accompagnent d'un déficit en hormone hypocalcémiante. De nombreux cas d'hyperparathyroïdie primaire s'accompagneraient d'une hyporéactivité des cellules "C", bien que le cas inverse ait été décrit.

Dans une communication récente, F. Darnis et Coll. ont constaté une perturbation significative de l'épreuve d'hypercalcémie provoquée chez 8 des 9 malades atteints de sarcoïdose de Besnier Boeck Schaumann.

En dehors des syndromes d'hyposecrétion, l'on connait depuis 1968 des syndromes d'hypersecrétion en calcitonine. Le premier exemple rapporté par G. Milhaud, Courtis et Tubiana est celui du cancer médullaire à stroma amyloïde, qui loin d'être indifférencié, produit avec ses métastases mille fois plus de calcitonine que la thyroïde normale. Ces quantités importantes déversées dans le sang ont permis d'extraire et d'établir la formule de la calcitonine humaine. L'hypersecrétion d'hormone a été décrite depuis peu dans le cancer trabéculaire, dans les adénomes thyroïdiens à cellules parafolliculaires, dans les tumeurs carcinoïdes bronchiques et digestives ainsi que dans certains phéochromocytomes, ces deux dernières variétés tumorales auraient des parentés embryologiques avec les cellules claires parafolliculaires.

Par ailleurs, il semble exister des variations importantes de la calcitoninémie plasmatique à l'état physiologique.

C'est ainsi que H. P. Klotz aurait mis en évidence une calcitoninémie de base plus élevée chez la femme gestante que chez la femme non enceinte.

Cette brève énumération rend compte d'une meilleure compréhension de certains aspects de la pathologie encrinienne grâce à la découverte de la calcitonine. Cette découverte dépasse d'ailleurs le cadre de la clinique puisque l'on espère de la calcitonine un certain nombre d'applications thérapeutiques. Nous en parlerons brièvement au sujet du traitement des accès d'hypercalcémie de notre malade.

Sans évoquer les traitements symptomatiques mis en oeuvre pour lutter contre la deshydratation et les perturbations ioniques des premiers jours, nous ne commenterons que le traitement spécifique de l'hypercalcémie.

Lors du premier accès, madame M... a reçu du phosphore pendant les deux jours où la calcémie était à des taux franchement anormaux. La décroissance rapide de la calcémie a permis de maintenir cette thérapeutique très efficace et éprouvée puisque les résultats sont en général favorables dans 75 à 90 % des cas. L'administration de phosphates a été proposée pour la première fois en 1932 par Bulger et Albright et peut être administrée par deux voies :

- par voie parentérale, en associant du phosphate disodique 0,081 molaire et du phosphate monopotassique 0,019 molaire dans 1 litre d'eau distillée, soit au total 3,1 gramme de phosphore à passer en 24 heures.
- par voie buccale : soit sous forme de sirop soit sous forme de comprimés à 750 mg à la dose de 1,5 à 3 g par 24 heures.

On réserve habituellement les perfusions aux cas où le pronostic vital est en jeu ou lorsque le traitement oral est impossible sinon inefficace. Le traitement par voie parentérale prescrit pendant 1 à 3 jours est en général remarquable et la calcémie revient rapidement à la normale. Mais un certain nombre de complications ont été rapportées après utilisation de la voie intraveineuse. Il s'agit de tétanies par hypocalcémies sévères, d'hypotension artérielle avec anurie, d'insuffisance rénale aigue mortelle, voire de métastases calciques.

Dans le cas de madame M... le traitement par voie orale s'est avéré très efficace puisqu'après deux jours de traitement la calcémie avait atteint un chiffre normal, bien que l'action calcio-dépressive per os soit habituellement considérée comme lente à s'établir. Par ailleurs, il ne faut pas perdre de vue que notre malade est hypoparathyroïdienne et qu'aucune secrétion de parathormone ne peut intervenir pour modérer l'effet thérapeutique recherché. Le mécanisme de l'action calcio-dépressive des phosphates n'est pas parfaitement connu. Il semble qu'elle soit due à la précipitation des sels calciques au niveau de l'os essentiellement, bien que l'on ait effectivement observé des précipitations calciques intra-rénales.

Le deuxième accès d'hypercalcémie a été traité selon un mode moins classique puisque nous avons pu mettre à profit la propriété hypocalcémiante de la calcitonine récemment commercialisée sous le nom de Calcitar, à la dose d'une ampoule par jour, soit 100 unités M. R. C., ce qui représente une posologie de 2 unités M. R. C. par kg de poids.

Il s'agit d'une calcitonine extractive d'origine porcine et deux ampoules et demi ont suffi pour ramener la calcémie à des valeurs normales. Le résultat est donc très satisfaisant bien qu'il soit prématuré de conclure en l'absence d'essais plus nombreux.

Remarquons tout de même que l'hypercalcémie de madame M... a nettement régressé par l'apport d'une substance hormonale que son corps thyroïde ne secrète plus ou qu'il secrète en quantité très insuffisante.

De bons résultats sont également rapportés dans le traitement de l'hypercalcémie idiopathique de l'enfant, qui est consécutive soit à une hypersensibilité à la vitamine D, soit à une intoxication par celle-ci.

D'une manière générale, il semble que toutes les hypercalcémies quelles que soient leurs étiologies, s'abaissent sous calcitonine. Néanmoins, l'effet du traitement peut rester transitoire et le pourcentage de chute calcique peut être faible ; c'est la raison pour laquelle les traitements classiques auront toujours une bonne indication dans les accès d'hypercalcémie.

En dehors de l'hypercalcémie, la calcitonine est utilisée actuellement dans le traitement de l'ostéoporose et de la maladie de Paget dont les premiers résultats thérapeutiques ont déjà été publiés.

Dans l'ostéoporose masculine ou féminine, l'élément algique est habituellement remarquablement influencé en même temps que les bilans calciques se positivent, que la ponction biopsie montre une augmentation de la masse osseuse.

La maladie de Paget semble l'indication idéale de la calcitonine où des traitements de plusieurs mois parviennent à normaliser l'activité osseuse, à diminuer les douleurs, l'hydroxiprolinurie et les phosphatases alcalines.

Mais si l'action thérapeutique de l'hormone hypocalcémiante précisée dans ces indications, n'est discutée par personne, il n'en est pas de même de la durée du traitement et de la posologie, encore mal codifiée. Mais ces problèmes sont en pleine évolution.

Avant de conclure sur notre observation, il faut encore insister sur quelques problèmes pratiques.

Tous les cas publiés dans la littérature démontrent combien il est difficile de maintenir en équilibre la calcémie de ces malades par un apport vitamino-calcique dont ils ont pourtant grand besoin. En effet, tous font état d'hypercalcémies dangereuses, imputables à une thérapeutique substitutive ayant dépassé la dose utile. Si la raison pour laquelle ces malades se trouvent brusquement en rupture d'équilibre, tient certainement à l'insuffisance profonde en hormone hypocalcémiante, qui ne permet pas cet ajustement de tous instants de la calcémie, il importe pour le thérapeute, qui a la charge de ces malades, de moduler le trai-

tement substitutif selon les résultats des calcémies qu'il faudra surveiller fréquemment. Nous soumettons notre malade à un contrôle bimensuel. Car en matière de posologie rien ne peut être établi par avance et ne peut être considéré comme définitivement et immuablement établi.

Dans notre exemple clinique, nous avons fixé à 90 mg la limite supérieure de la calcémie pour des raisons plus pratiques que physiologiques. En effet, une calcémie subnormale, voire une hypocalcémie modérée, ne donne pas lieu à des accidents majeurs. Elle est même assez souvent bien supportée. Alors qu'une normocalcémie physiologique, à 100 mg laisse peu de latitude au médecin chargé d'éviter l'hypercalcémie dont les conséquences, bien plus dramatiques, mettent en jeu le pronostic vital.

Par ailleurs, l'on peut se demander, si en dehors de l'apport thérapeutique qui semble principalement en cause, il n'existe pas d'autres paramètres susceptibles d'influencer la calcémie, voire même, de par leurs fluctuations, d'avoir un effet de sommation avec l'apport thérapeutique. Ces paramètres sur lesquels le thérapeute peut agir sont au moins au nombre de deux :

1) les variations des apports alimentaires
2) les déminéralisations dûes à l'alitement prolongé.

Il est donc fondamental d'assurer un apport constant et connu de calcium dans l'alimentation de ces malades. Ceci nécessite bien entendu, leur coopération après une bonne information diététique.

C'est ce que nous voulons obtenir de la malade en lui remettant à sa sortie du service une table des équivalences alimentaires en calcium, de telle sorte qu'elle puisse continuer chez elle à limiter ses ingestions à deux grammes de calcium par jour.

Quant au problème de l'immobilisation, il est bon que le médecin chargé de la surveillance évite dans la mesure du possible les longs séjours au lit pour des affections intercurrantes, ceci étant particulièrement fréquent chez le vieillard.

Ainsi donc, en ajustant la thérapeutique vitamino-calcique dès que la sous ou surcorrection devient menaçante, en s'assurant de la constance des ingestions alimentaires et en évitant les immobilisations prolongées, les accès d'hypercalcémie devraient être rarissimes même chez les thyroïdectomisés hypoparathyroïdiens francs.

C'est ce que nous voulons obtenir de la malade en lui remettant à sa sortie du service une table des équivalences alimentaires en calcium, de telle sorte qu'elle puisse continuer chez elle à limiter ses ingestions à deux grammes de calcium par jour.

Quant au problème de l'immobilisation, il est bon que le médecin chargé de la surveillance évite dans la mesure du possible les longs séjours au lit pour des affections intercurrantes, ceci étant particulièrement fréquent chez le vieillard.

Ainsi donc, en ajustant la thérapeutique vitamino-calcique dès que la sous ou surcorrection devient menaçante, en s'assurant de la constance des ingestions alimentaires et en évitant les immobilisations prolongées, les accès d'hypercalcémie devraient être rarissimes même chez les thyroïdectomisés hypoparathyroïdiens francs.

C O N C L U S I O N S

Avec la découverte de la calcitonine le principe d'une régulation binaire de l'homéostasie calcique est désormais admis. Quelques dix ans ont suffi pour l'extraire du corps thyroïde, pour établir sa formule chimique et pour la synthétiser. La pathologie s'est enrichie de quelques chapitres nouveaux et la thérapeutique a bénéficié d'un principe très actif.

Les thyroïdectomisés totaux ou subtotaux, hypoparathyroïdiens francs tributaires d'une calci ou vitaminothérapie substitutive, sont exposés au premier chef aux risques de l'hypercalcémie thérapeutique du fait des troubles de la secrétion d'hormone hypocalcémiante engendrés par la mutilation de leur parenchyme glandulaire pratiquement toujours insuffisant et en thyroxine et en calcitonine.

L'épreuve d'hypercalcémie provoquée est actuellement la seule épreuve clinique explorant la secrétion des cellules parafolliculaires par stimulation du système hypocalcémiant. Cette épreuve permet de dépister les anomalies secrétoires latentes, c'est à dire restées sans traduction clinique. Dans l'attente de méthodes de dosage permettant de chiffrer les taux physiologiques de calcitonine circulante, elle représente une technique qualitative irremplaçable en endocrinologie.

Bien qu'il soit prématuré de donner des conclusions formelles, rappelons que l'hypercalcémie thérapeutique des thyroïdectomisés semble être une indication logique de la calcitonine, puisqu'elle apporte à ces malades l'hormone hypocalcémiante dont ils sont fortuitement dépourvus.

D'un point de vue pratique, la thérapeutique vitaminocalcique substitutive devra être instituée avec prudence et à tout instant adaptée aux calcémies de ces malades. Aucune posologie ne peut être à priori considérée comme immuable et définitivement établie. Enfin il est important d'éviter les fluctuations incontrolées du calcium dans les apports alimentaires. Un régime dont la teneur est fixée et connue du thérapeute en est le meilleur garant. On évitera ou l'on tiendra compte dans la posologie du traitement vitaminocalcique, des immobilisations prolongées et de leur influence sur la calcémie de ces malades. L'ensemble de ces mesures devrait préserver les thyroïdectomisés hypoparathyroïdiens francs des accès d'hypercalcémie dûs à la thérapeutique.

Vu, le Président :

A. DOMART

Vu, le Doyen :

J. BAUMANN

Vu, le Recteur de l'Académie de Paris :

R. MALLET

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ARNAUD C. D., ROCHESTER, MINNAUD TENENHOUSE A.
Parathyroïd. hormone - International Encyclopedia of pharmacology and therapeutics - 1970, section 51, vol. 1 Pergommon press. Edt. P. 197-235

M. [illegible]SKID, R. [illegible] ET L. ROSCIESZEWSKA (Varsovie)
Les adénomes thyroïdiens à cellules "C".
Etude histo. et biochimique.
Presse Médicale 79 n° 47 - 1971 P. 2 113-2 116

H. BOUR
Le syndrome hypercalcémie - ses causes
Rev. Prat. 1970 - 20 - 17 P. 2 811-2 816

J. F. BURI
Métabolisme phosphocalcique
Rev. Prat. 1965 - 15 - 25 bis - 403 - 417

[illegible] CA[illegible]RE, G. SC[illegible]ZO[illegible]
Cancer thyroïdien à stroma amyloïde
Rev. Prat. 1969 - 19 - 15 - P. 2 343

J. F. CAMUS
Conduite thérapeutique pratique devant une hypercalcémie aigue.
Rev. Prat. 1970 - 20 - 17

F. DARNIS, A. MOSSE, DELORME ET J. P. KLOTZ
Sarcoïdose de [illegible] et calcitonine
Presse Médicale 79 - 1971 - n° 8 P. 349

F. DARNIS
L' A. M. P. cyclique
Nouvelle Presse Médicale 1969 - 1 972 - 1 P. 11-13

[illegible] LASTRE
La calcitonine
Livrets du médecin 1969 - 1 - n° 1 P. 41-49

.../...

J. C. HENRARD
Les hypercalcémies
Presse Médicale 1971 - 79 - n° 45 P. 2023-2025
n° 50 P. 2285-2290
n° 52 P. 2373-2375

J. HAZARD, J. MODAI, A. DOMART
Hypoparathyroïdie après thyroïdectomie ; hypercalcémie thérapeutique par déficit en calcitonine.
Ann. Med. Int. 120 - 1969 - n° 4 - 305

R. HUSSON
La calcémie
Concours Médical 20 - 3 - 1971 - 2 155-2 160

H. P. KLOTZ, H. CHIMENES, J. AVRIL
A propos de trois hypercalcémies provoquées par le dihydrotachystérol chez des sujets en tétanie chronique parathyréoprive. Le rôle éventuel d'un déficit en calcitonine.
Ann. d'Endocr. 1964 - 25 - 5 - 518 - 524

H. P. KLOTZ, IOMOPOULOS ET RICHARD
Les hypercalcémies d'origine thérapeutique chez les thyroparathyroïdectomisés. Rôle éventuel d'un déficit en calcitonine.
Ann. d'Endocr. 1966 - 27 - 2 - 167 - 172.

KLOTZ, BLAHOS, DELORME, KANOVITCH
Les troubles du métabolisme calcique dans les affections thyroïdiennes
Ann. d'Endocr. 1968 - 29 - 5 - 624 - 645

H. P. KLOTZ, J. BLAHOS, M. L. DELORME
La calcitonine, données physiologiques
Sem. Hôp. Paris 1967 - 43 - n° 47 - 2915-2919

H. P. KLOTZ, J. BLAHOS, M. L. DELORME
Exploration de la fonction calcitonine dans les thyréopathies par l'épreuve d'hypercalcémie provoquée.
Sem. Hôp. Paris 1967 - 43 - n° 47 - 2920-2924

H. P. KLOTZ
Le rôle du déficit en calcitonine dans les hypersensibilités [illegible] D [illegible] thyroïdectomisés
[illegible]. 1969 - [illegible] - n° 4 - [illegible]

H. P. KLOTZ
Hypocalcémie et thyroïdectomie
Rev. Prat. 1970 - 20 - n° 17 - 2 867-2 868

H. P. KLOTZ
Essai préliminaire de classement des syndromes d'hyper et d'hyposecrétion en calcitonine
Sem. Hôp. Paris 1967 - 43 - 2 925-2 928

H. P. KLOTZ, M. L. [illegible], J. [illegible]
L'épreuve d'hypercalcémie provoquée - Epreuve d'exploration de la secrétion de calcitonine
Cahiers du Coll. de Médecine 1967 - 8 - 255-256

H. P. KLOTZ, D. [illegible]
Recherche des signes d'hypoparathyroïdisme incomplet et de tétanie latente dans les affections thyroïdiennes traitées par thyroïdectomie. Etude pré et post opératoire. Rôle éventuel de la calcitonine
Marseille Médical 1967 - 104 - n° 1 15-25

H. P. KLOTZ, J. [illegible] RAYMOND
La calcitonine, hormone nouvelle
Entretiens de Bichat - Méd. 1 vol. L'Expansion edit. 1971
P. 15[illegible]-162

C. LAURENT - J. L. [illegible]
Hypercalcémies parathyroïdiennes
Rev. Prat. 1970 - 20 - 17 - P. 2 [illegible]19-2 834

J. A. LIEVRE
Le mode d'action de l'hormone parathyroïdienne
Presse Médicale 1968 - 12 - 553-554

G. MILHAUD
Données récentes sur la calcitonine
Ann. d'Endocr. 1968 - 29 - n° 5 - P. 563-575

G. MILHAUD
La calcitonine, connaissances actuelles et les applications cliniques
Rev. Prat. 1968 - 18 - n° 6 - P. 825-835

G. MILHAUD, [illegible]
Hypophysectomie et thyrocalcitonine
C. R. Acad. Sci. Paris 1965 - 260 - 3 179

G. MILHAUD, G. COURTIS, M. TUBIANA
Le cancer médullaire de la thyroïde et le syndrome d'hyper-calcitonine
Presse Médicale 1969 - 77 - n° 56 P. 2 129-2 132

G. MILHAUD
Métabolisme du calcium et régulations hormonales de la calcémie
Rev. Prat. 1970 - 20 - 17 P. 2 775-2 786

J. P. MASSIN
Exploration du métabolisme phosphocalcique
Rev. Prat. 1970 - 20 - 17 P. 2 789-2 809

P. ROYER
Hypercalcémie et intoxications par la vitamine D
Rev. Prat. 1970 - 20 - 17 P. 2 839-2 842

P. ROYER
Les métabolites de la vitamine D et leurs applications thérapeutiques
Rev. Prat. 1971 - 21 - P. 4 059

J. DE SIEBENTHAL et H. JENNY
Les hypocalcémies et leur traitement
Schweiz. med. Wschr. 1967 - 97 - 52 - 1755-1762

J. SIMON, J. P. BADER
L'hypocalcémie des pertes digestives
Rev. Prat. 1970 - 20 - 17 - P. 2 825-2 904

Ph. THIBAULT
Actualité de la calcitonine
Presse Médicale 1971 - 79 - n°53 - 2451-2452

M. VIGNY
Thyroïde - Parathyroïde et calcium - Le point sur...
Concours Médical 28/11/1968 - P. 6 115-6 119

Pour bibliographie détaillée sur la parathormone, consulter

- Symposium hyperparathyroïdism 1970
- The American Journal of Medicine 50 - 1971 - P. 577-700